

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-504939

第3部門第3区分

(43) 公表日 平成7年(1995)6月1日

(51) Int.Cl.* C 08 L 67/04 C 08 G 63/08 C 08 K 3/16 3/22 3/26	識別記号 KKD NLT KJQ KJR	府内整理番号 8830-4J 7107-4J 7242-4J 7242-4J	F I
--	----------------------------------	--	-----

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-509320
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)9月30日
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)6月2日
(86) 國際出願番号	PCT/US93/09330
(87) 國際公開番号	WO94/07949
(87) 國際公開日	平成6年(1994)4月14日
(31) 優先権主張番号	07/955,690
(32) 優先日	1992年10月2日
(33) 優先権主張国	米国(US)

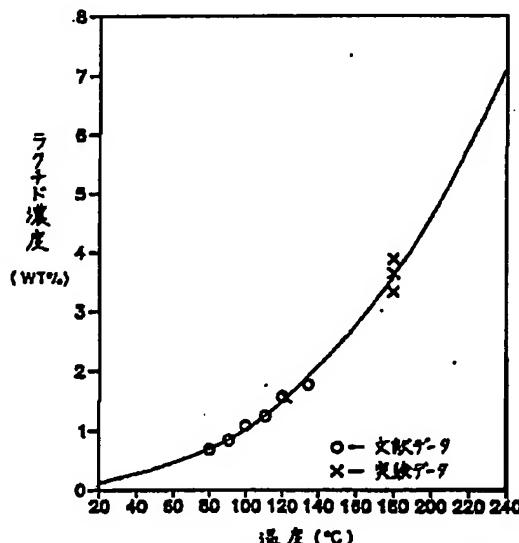
(71) 出願人	カーギル、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ミネソタ州 55391- 2399 ウェイザタ、マクギンティ ロード 15407
(72) 発明者	グルーバー、パトリック・リチャード アメリカ合衆国 ミネソタ州 55117 セ ント・ポール、ダブリュー・ネプラスカ アベニュー 977
(72) 発明者	コースタド、ジェフリー・ジョン アメリカ合衆国 ミネソタ州 55391 ウ エイザタ、リンガー ロード 16122
(74) 代理人	弁理士 大塚 康徳 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塔融安定性ラクチドポリマー組成物およびその製造方法

## (57) 【要約】

組成物の構成、純粋性の限定、触媒の最適化、または、塔融安定性ポリマーを得るために安定剤の添加が開示されている。平均分子量が少なくとも10,000のポリアクチド材料と、約2重量%未満の濃度の水の混合物からなる塔融安定性ラクチドポリマーを開示する。塔融工程の間のラクチドポリマーの解重合を減少させるために十分な量の安定剤、又は約3000:1より大きいモノマー-対触媒のモル比で触媒を制御することが塔融安定性組成の中に含まれる。塔融安定性ラクチドポリマー組成の製法は、ラクチド組成を重合させ、塔融処理の間、ポリアクチドの解重合を減らすに十分な安定剤を加え、次に、モノマー及び水を除去するためにポリアクチドを液化する。



特表平7-504939 (2)

請求の範囲

1. (a) 少なくとも10,000の数平均分子量を有するポリラクチドの混合物であって約2重量%未満のラクチドの残留モノマー濃度を含む前記混合物。
- (b) 180°Cで15分間、基質後、前記混合物の液化したサンプルが2重量%未満のラクチドを含むようにラクチドの発生を十分に防止するのに有効な量の、ポリラクチドの解重合のための安定剤。
- を含む、前記安定性ラクチドポリマー組成物。
2. 前記ポリラクチドの混合物が(i) 5~50重量%のメソラクチド及び(ii) 有効量のレーラクチドからなるラクチド混合物の反応生成物からなる、請求項1記載の組成物。
3. 前記安定剤が、液化防止剤、水抽出吸収びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1記載の組成物。
4. 前記ポリラクチドが約15,000~約150,000の数平均分子量を有するポリラクチド類を有する、請求項1記載の組成物。
5. (a) ポリラクチドの混合物がポリラクチドポリマー一團を有し、その過半数(Plurality)が10,000~200,000の数平均分子量を有してい。(b) 前記混合物が1000ppm以下の大水を有し、(c) 前記安定剤が液化工程の間に前記過半数のポリラクチドポリマー一團の解重合を減少させるのに十分な量で存在し、その結果、180°C、大気圧下、最初の1時間で液化したサンプルからラクチドの発生が組成物の約2重量%未満である、請求項1記載の組成物。
6. 過半数のポリラクチドポリマー類が約5~約50重量%のメソラクチド及び約5重量%のレーラクチドからなるラクチド混合物を重合した反応生成物である、請求項5記載の組成物。
7. 過半数のポリラクチドポリマー類が約15,000~約150,000の数平均分子量を有する、請求項5記載の組成物。
8. 前記ラクチド濃度が約0.5重量%未満である、請求項5記載の組成物。

9. 前記安定剤が液化防止剤である、請求項5記載の組成物。

10. 前記液化防止剤がホスフィット含有化合物である、請求項5記載の組成物。

11. 前記液化防止剤がヒンダードフェノール又はフェノール化合物である、請求項5記載の組成物。

12. 前記液化防止剤が、エリシン酸トリアルキル、エリシン酸アルキル/アリール混合物、エリシン酸アルキル化アリール、立体障害エリシン酸アリール、立体障害ビスルビロ環、立体障害ビスホスホナイト、プロピオン酸ヒドロキシフェニル、ヒドロキシベンジル、アルキリデンビスフェノール、アルキルフェノール、芳香族アミン、オキエーテル、ヒンダードアミン、ヒドロキノン及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項5記載の組成物。

13. 前記安定剤が、カルボジイミド、酰水素、アシルクロライド、イソシアネート、アルコキシラン及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項5記載の組成物。

14. 前記安定剤が、クレー、アルミナ、シリカゲル、ゼオライト、堿化カルシウム、復酸カルシウム、復酸ナトリウム、炭酸水素塩及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項5記載の組成物。

15. 約3000:1のより大きいモノマー対触媒のモル比で液化処理を含む、請求項5記載の組成物。

16. (a) 約5~約50重量%のメソラクチド及びレーラクチドを含むラクチド混合物を供給し、

(b) 前記ラクチド混合物を重合し、ポリラクチドを生成し、  
(c) 液化工程中でポリラクチドの解重合を減少させるのに十分な量の安定剤を添加し、その結果、180°C、大気圧下で15分間で液化したサンプルからのラクチドの発生が組成物の約2重量%未満であり、

(d) 前記ポリラクチドを液化して、未反応モノマー及び残留水を減少させる、

ことからなる、液化安定性ラクチドポリマー組成物の製造方法。

17. 前記ラクチド混合物の重合に既存の、触媒活性剤を添加する工程を含む、請求項16記載の方法。

18. 聚合を少なくとも160°Cの温度で行う、請求項16記載の方法。

19. 生成するポリラクチドが約10,000~約200,000の数平均分子量を有するのに十分な量の分子量制限剤を添加する工程を含む、請求項16記載の方法。

20. 液化工程が未反応ラクチドの濃度をポリラクチドの約2重量%未満に減少させ、水の濃度をポリラクチドの約1000ppm未満に減少させる工程を含む、請求項16記載の方法。

明細書  
液化安定性ラクチドポリマー組成物およびその製造方法

1. 産業上の利用分野

本発明は、液化安定性ラクチドポリマー組成物、およびそのような組成物を分解可能なポリマーの分野においてラクチドから製造する方法に関する。

2. 背景の説明

埋め立てスペースの引き抜き作業および廃棄物の焼却に関連する問題は、生物分解されないかまたは部分的にしか生物分解されない石油化学に基づくポリマーを直接するに利用される。完全に生物分解されるポリマーの開拓に対する要求に追じてきた。生物分解されうるポリマーの開拓への乳酸およびラクチドの使用は、医療工場の分野においてよく知られている。ニューベンヒュイス(Nieuwenhuys)らにより開示されたとおり(米国特許第5,052,485号)、そのようなポリマーは生物分解可能な混合水、クランプ、骨ブレートおよび生物活性を削除された放出装置の製造に用いられてきた。医療工場において利用されるポリマーの開拓に関して開拓された方法は、最終生成物の高い強度および生成物分解性に関する要求に答える技術を投入した。これらの方針は、製造コストおよび収率を増加させずに、小体積の高いドル価値のある生成性を生産するために設計された。

生物分解可能なパッケージング材料に適用する計画された要求に適応するために、他の者はラクチドポリマー加工システムを最適化するために努力を怠らぬ。グルバー(Gruber)ら(米国特許第5,142,023号)は、パッケージング、紙コーティングおよび他の赤医学工場的応用のための更なる石油化学に基づくポリマーに代えるに適した物理特性を有する乳酸から、割離された光学活性度を有するラクチドポリマーを製造するための道筋方法を示示している。

通常、グルバーらにより提示された方法を利用すればポリマーの製造方法は單料のモノマーをポリマービーズ、樹脂または他の状態または粉状生成物に変換する。そして、この形態のポリマーが使用者に売られ、使用者は有用な製品を形成す

特許平7-504939 (3)

るために高温においてポリマーを押出、プローラー形、キャストフィルム、プローフィルム、熱成形、注入成形またはファイバースpinする。上記工程は、まとめて焼却加工と呼ばれる。グルバーらにより開示された方法により生成されたポリマーは、ビーズ、樹脂、粉末、または他の最終的でない固体の形態で販売されるが、これらは通常まとめてポリマー樹脂とよばれる。

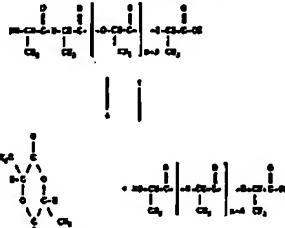
本発明の前において、焼却加工のための市販の使用可能なラクチドポリマーの生成に適する組成物の要求を組み合せた開示はないとい信じられる。

ラクチドポリマーまたはポリラクチドが不安定であることは、一般的に知られている。しかしながら、不安定性の概念は欠点でもあり利点でもある。利点は生物分解であり、あるいは、ラクチドポリマーまたはラクチドポリマーから製造された製品がそれらの有用な寿命を終えたあとに捨てられるかまたは堆肥化（composting）される場合、無害な生物活性を形成するような他の形態の生物分解である。そのような不安定性の欠点は、高温における加工、例えば、使用のための購入者によるポリマー樹脂の焼却加工におけるラクチドポリマーの分解である。即ち、分解されない石油化学ポリマーに関する要求のような所定のラクチドポリマーを製造する同じ特性も、乗り越えねばならない。加工における不所要な効果を生じる。

高温におけるラクチドポリマーの分解はいくつかの研究の対象であり、それらは：マックニール（I. C. MacNeill）およびライパー（H. A. Leiper），*Polymer Degradation and Stability*, vol. 11, pp. 267-285 (1986)；マックニール（I. C. MacNeill）およびライパー（H. A. Leiper），*Polymer Degradation and Stability*, vol. 11, pp. 309-326 (1986)；グプタ（M. C. Gupta）およびデシムク（V. G. Deshmukh），*Colloid & Polymer Science*, vol. 260, pp. 514-517 (1982)；インゴルデルバルド（Ingo Luderwald），*Dev. Polymer Degradation*, vol. 2, pp. 77-88 (1970)；メニ

コガロッソ（Domenico Garozzo）、マリオギウフリード（Marco Giuffrida）およびジオルジオモンタウド（Giorgio Montaudo），*Macromolecules*, vol. 19, pp. 1643-1649 (1986)；および、ジャムシディ（M. Jamshidi）とヒヨン（S. K. Hyon）によるイカダ（Y. Ikada），*Polymer*, vol. 29, pp. 2229-2234 (1988) を含む。

ラクチドポリマーは下記の式により表されるとおり、ラクチドと平衡関係を示す：



初期分解経路が高温均温温度におけることに関して一致した意見は得られていない。提案された経路のひとつは、ラクチドを形成するために「バックビッティング（back-biting）」反応におけるヒドロキシル末端基の反応を含む。この平衡反応は上記に示される。他の提案された経路は：環式オリゴマーの形成のためのバックビッティング反応におけるヒドロキシル末端基の反応、エステル結合の加水分解により環の切断、新たな酸末基および未結合炭素-炭素結合を生成する分子内ペーカー脱離反応、およびラジカル鎖分離反応を含む。包含される環状にかわらず、焼却加工用いられるように、実質的な分解が高温において生じる事実は、石油化学に基づくポリマーに代えてラクチドポリマーを用いることに対する理由を生じる。焼却加工におけるポリマーの分解は、ポリマ

ーが所要な生物分解または構成成分安定性の質を保持する間、市販品として受け入れられる年まで低下されねばならないことは明らかである。この問題は本開示の発見前には言及されていないとい信じる。

上記に示されるとおりにポリラクチドは過去生産されてきたが、しかし、医療装置における使用がない。これらのポリマーは生物分解特性を示すが、生物吸収可能性または生物適合性のより頗るな要求も示す。バート（M. Vert）、*Der Ingwande Makromolekulare Chemie*, vol. 166-167, pp. 166-168 (1989) に開示されているとおり、「添加物の使用は避けられるが、それは、それが体液により容易に分解され、そして、端であると認識されるか、また少なくともそれらの使用を促す付属の損失と共に加熱をやめる限りなりうる。したがって、加熱がまだ問題だとしても、化学的または物理的の周辺因子により特性を緩和させることはより適切である。」即ち、生物吸収可能性または生物適合性の市場にねらいをつけたはたらきが、なんら添加物を含まないポリラクチドおよびブレンドに焦点を合わせた。

医療領域における他の開示は、ニューベンフイス（Nieuwenhuys）（欧州特許第0314245号）、ニューベンフイス（米国特許第6,059,486号）、アイテンミュラー（Eitenmuller）（米国特許第6,106,388号）、シノダ（Shinoda）（米国特許第6,041,529号）、フォーナー（Fouty）（カナダ特許第808,781号）、フォーティ（カナダ特許第923,246号）、シュナイダー（Schneider）（カナダ特許第883,673号）、およびナカムラ（Nakamura）ら、*Bio Materials and Clinical Applications*, vol. 7, p. 769 (1987) を含む。これらの文献に開示されたとおり、高い量において、小さい量の医療に特許される市場で、ポリラクチドまたはラクチドポリマーおよびコポリマーが、溶剤抽出のような方法の手段による僅めて高い精度のラクチドの生成および結晶化、よく重合により、必要な物理特性を与えることができる。この高い精度のラクチドから生じるポリマーは極

めて高い分子量生成物であり、該生成物は、実質的な分解が生じても物理特性を保持し、そして加工の間に分子量は顎著に低下する。また、該ポリマーは残余モノマーおよび触媒を除去するために、溶剤から沈殿してよい。これら処理の各々はポリマーに安定性を付与するが、パッケージング、紙コーティングおよび他の非医学的応用において安い石油化学ポリマーに代えて用いられるラクチドポリマー一般成形に実行可能でないはずの明らかに高いコストである。

さらに、分子量の増加は通常ポリマーへの粘度の増加をもたらすことはよく知られている。あまりに高い粘度は結晶度の物理的/機械的問題のためにポリマーの焼却加工を妨害する。高い分子量のポリマーの増加加工は、加工を進行させるために、十分に低下した粘度にするための高い温度の使用を必要とする。しかしながら、加工において用いられる温度には上限がある。増加した温度は、前記引用文献のとおり、ラクチドポリマーの分解を増加させる。

ジャムシディら、*Polymer*, vol. 29, pp. 2229-2234 (1988) は、ラクチドポリマーのガラス過渡温度、Tgが10,000より大きい平均分子量を有するポリラクチドに因して約6.7°Cにおいて平坦になることを示している。既述、Tgは70,000より大きい平均分子量を有するポリラクチドに関する184°Cにおいて平坦に達することも開示している。このことは、比較的低い分子量においては、ラクチドポリマーの少なくともいくつかの物理特性が平坦になるかまたは平坦に達することを示す。

シンクライア（Sincraier）ら（PCT出願、国際公開番号92/04413）は、2-60%の可塑剤と共に、残余モノマー、乳酸または乳酸オリゴマーを使用してポリラクチドポリマーを可塑化することを示している。ルーミス（Loomis）（米国特許第6,075,883号）は、可塑剤としてヒドロキシ酸のオリゴマーを用いて自己支撑フィルム（self-supporting film）を製造する方法を示す。ルーミスおよびシンクライアは、ラクチドまたは乳酸のような可塑剤の使用は、好みないと考へられるより柔軟な材料の製造のために利点を有することを示している。シンクライアらは、しかしながら、残余モノマーが加工の間に沈殿しうることを開示している。ル

## 特許平7-504939 (4)

一と入も、過剰レベルの可塑剤がフィルムに不均一性を生じ、そして分離および粘着するかもしれません。そしてそのようなフィルムをキャスティングするのに使用されるドラムも汚すかもしれない。即ち、興味される可塑剤は熔融加工可塑性に否定的に影響する。したがって、熔融加工と共に高湿度下で熔融安定性のラクチドポリマー組成物に関する要求が存在する。要求される熔融安定性ポリマー組成物は、石油化学ポリマーから作られる均一な製品に関してコスト競争的な優位性として適切で有用なポリマー製品を創造するために、その有用性の尋ね後、十分な構成物安定性 (compostability) または生物分解性も示さねばならない。さらに、熔融安定性ポリマーは、ポリマーの分解を実質的な分解点以下に押さえ、そして加工精度を過剰に汚すことなく熔融加工温度において十分に低い粘度を示すことにより、存在する熔融加工装置において加工され得なければならない。さらに、ポリマー・ラクチドはその分子量、粘度および他の物理特性を熔融加工の間、市販品に受容可能な範囲で保持しなければならない。そのようならポリマー組成物の製造方法に関する要求も存在することは認められるであろう。本発明は、これらの要求並びに、存在するラクチドポリマー組成物およびその製造方法に関する問題にも言及する。本発明は、従来技術を超えるさらなる利点を含め、そしてそれらに関連する他の問題も解決する。

### 発明の概要

本発明によれば、熔融安定性ラクチドポリマー組成物が提供され、好ましくは少なくとも既平均分子量 10,000、好みしくは既平均分子量約 10,000 から約 300,000 を有するポリラクチド材料の混合物；約 2 重量% 未満の濃度のラクチド；任意に 1,000 ppm 未満の濃度の水；および熔融加工の間、ポリラクチドポリマー類の (解) 固定化を低下させるのに十分な量、即ち 2% 未満の可塑剤；からなる。通常は非晶質の熔融安定性ラクチドポリマーを提供する。熔融安定性ラクチドポリマー組成物の製造方法も提供される。

以前に開示されているとおり、ラクチドのポリマーは上昇温度条件下で分解することは、当該分野において認められている。商業上は原料としてラクチドモノマーを利用するラクチドポリマーの製造者は、使用者または加工者に販売され

るラクチドポリマー樹脂を通常生産することも認識されている。使用者または加工者は樹脂を購入し、ほとんどの場合、両種のような有用な製品、パッケージング材料、コートされる紙、不透湿性および樹脂から成形または押出されるあらゆる他の有用な製品を生産するために樹脂を熔融加工する。しかしながら、オリマーの製造業者が最終的な製品を熔融加工および販売することも認識される。

熔融加工の確実な方法は本明細書において開示された発明には重要でないことは認められる。むしろ、ポリマー樹脂の購入者/加工者が樹脂を上昇温度において加工すること、即ち、熔融加工することが必須であることが要求される。本発明の樹脂組成物の熔融加工は、ほとんどの場合、石油化学樹脂の加工に用いられる存在する熔融加工装置において加工可能はずである。購入されたラクチドポリマー樹脂はその結果得られる生成物の範囲内で予想されるうる相対的に一定の物理特性を与えよう、熔融加工に十分安定でなければならない（分解性の低下）。さらに、樹脂は、分解したり、かつ、生成物が加工装置を過剰に汚してはならない。

出願人らは、実質的な分解を引き起こさない熔融加工温度において粘度が十分低くなるように、樹脂の分子量が十分低いことが、存在する熔融加工装置における加工特性に通常要求されることを見いたした。低い粘度により、存在する装置を用いて機械的に樹脂が加工される。低下した分解性により機械的特性を維持しながら性能を防護する。このことは、物理特性の変化を避けるために熔融加工により初期分子量および粘度を維持することを含む。即ち、加工特性の要求は、生物による分解 (decomposition) または (degradation) が、存在する装置の汚染またはブレーティングアウト (plating out) を実質的に引き起こさないように、樹脂が十分安定なことである。熔融加工に既くポリマーの特性に関して、使用者または熔融加工者は、相対的に一定の引張強度、吸収時の伸び百分率、衝撃強度、引張弹性、収率および伸び強度を与えよう、樹脂のコンシスティンシーを選択することができねばならない。

本明細書において開示されるとおり、出願人らは、使用者または熔融加工者の

要求に対する組成物の要求および製造方法を開示した。その結果得られる本発明の組成またはラクチドポリマー組成物は、熔融安定性ラクチドポリマーと呼ばれる。熔融安定性ラクチドポリマーは、存在するかまたは市販されている熔融加工装置において加工される熔融加工温度において十分に低い粘度を有するポリマーであり、そして十分に低い温度の分解性を有することにより、同じ温度において加工の間の分離量が最終重合製品に実質的に影響せず、あるいは、加工装置に対して重層なブレーティングまたは汚染を引き起こさない。これらの物理特性は、分子量および粘度並びに本明細書において開示された他の特性を含む。熔融安定性に関する試験は、算圧気圧力における 180°C までのラクチドポリマーの混入サンプルの初期および最初の時間におけるラクチド生産物の重量パーセントの測定を含む。本発明の熔融安定性ラクチドポリマーの好みしい組成において、ラクチド生産物の量は、最初の時間において、3 重量パーセント未満、好みしくは 1 重量パーセント未満。そしてもっと好みしくは 1 重量パーセント未満である。

本発明の熔融安定性ラクチドポリマー組成物は、多数のポリラクチドポリマー組成からなり。平均分子量 10,000 から約 300,000 を有する。より好みしい組成において、平均分子量は約 15,000 から約 150,000 の範囲である。算圧気圧力のラクチドポリマー組成物は、好みしくは、約 5 重量% から約 0 重量% のメソラクチドおよび約 0.5 重量% 以下の L-ラクチドからなるラクチド混合物の重合反応生成物である。この好みしい光學組成物を用いると、その結果得られる熔融安定性ラクチドポリマーは通常非晶質である。

算圧気圧力のラクチドポリマー組成物中の残余モノマーの濃度は 2 重量% 未満である。残余モノマーは通常ラクチドであるが、乳酸および乳酸の他のオリゴマーが環状および直鎖状の両方の形態で、分解生成物または重合反応の残余副生成物中に存在する。好みしい組成物において、ポリマー中のラクチド濃度は 0.5 重量% 未満である。以前の開示とは対照的に、出願人らは、加工装置における固着な汚染またはブレーティングアウトの問題のために、モノマーが本発明の樹脂中の可塑剤として用いられないことを見いたした。即ち、残余モノマーの濃度は 2 重量% 以下、好みしくは 1 重量% 以下、もっと好みしくは 0.2 重量% 未満に

押さえられねばならない。これらの低レベルにおいては残余モノマーは可塑剤として作用しないと信じられている。

上記熔融安定性ラクチドポリマー組成物中の水の濃度は、重量で約 10.00 0% /ミリオン未満である。出願人らは、より高い濃度の水の存在が、熔融加工されたポリマーの物理特性に影響する分子量の減少および生成物の分解の発生を引き起こすことを見いたした。

好みしい組成物において、熔融加工中のポリラクチドポリマーの収量を減少するのに十分な量で、算圧気圧力中 180°C にて最初の時間において約 2 重量% までのラクチドを生成させる安定剤が、熔融安定性ラクチドポリマー組成物中に含まれる（因縁サンプルは熔融安定性を試験するため用いられる。）。好みしい組成物において、生成速度は、最初の時間において 180°C および算圧気圧力にて 1.0 重量% 未満、より好みしくは 1.0 重量% 未満のラクチドの生成である。

安定剤は抗酸化剤および/または水スキャベンジャーを含む。好みしい抗酸化剤は、ホスファイト含有化合物、立体障害フェノール化合物または他のフルノール化合物である。抗酸化剤は、化合物、例えばトリアルキルホスファイト、混合されたアルキル/アリールホスファイト、アルキル化アリールホスファイト、ステレオ立体障害アリールホスファイト、脂肪族ビロサイクリックホスファイト、スピロマイクリック立体障害フェニルスピロマイクリック、ステレオ立体障害ビスホスファイト、ヒドロキシフェニルプロピオキート、ヒドロキシベンジル、アルキリデンビスフェノール、アルキルフェノール、芳香族アミン、チオエーテル、立体障害アミン、ヒドロキノンおよびこれらの混合物を含む。

水スキャベンジャーは、上記熔融安定性ラクチドポリマー組成物の好みしい量において利用され、カルボジイミド、アンヒドライド、アシルクロリド、イソシアネート、あるときしおらん、および活性剤、例えばクレー、アルミナ、シリカゲル、ゼオライト、還元カルシウム、カルシウムカーボネート、硫酸ナトリウム、バイカーボネートまたは水を吸う他のあらゆる化合物を含む。好みしくは、水スキャベンジャーは分解能であるかまたは熔融安定性 (compostabil-

## 特表平7-504939 (5)

o) である。

本発明の塩酸安定性ラクチドポリマー組成物の製造においては、ラクチドを重合するための反応は触媒される。多くの触媒がラクトンの開環重合における用途に関して文献に引用されてきた。これらは、以下のものを含むがこれらに限定されない：*SnCl<sub>2</sub>*、*SnBr<sub>1</sub>*、*SnCl<sub>4</sub>*、*SnBr<sub>4</sub>*、アルミニウムアルコキシド、スズアルコキシド、亜鉛アルコキシド、*SnO*、*PbO*、*Sn* (2-エチルヘキサノエート)、*Sn* (2-エチルヘキサノエート)、*Sn* (2-エチルヘキサノエート)、*Na* (2-エチルヘキサノエート) (しばしばオクトエートと呼ばれる)、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、およびチラフェニルスズ。出願人らは、以下のものを含む、幾つかの触媒を180°Cにおいてラクチドの重合に関して試験した：スズ (11) ピス (2-エチルヘキサノエート) [T-9, Atochem]、デブチルスズジアセテート [Fascat 4200 (商標名), Atochem]、ブチルスズトリス (2-エチルヘキサノエート) [Fascat 8102 (商標名), Atochem]、水和モノブチルスズオキシド [Fascat 8100 (商標名), Atochem]、アンチモントリス (エチレングロコキシド) [S-21, Atochem] およびアンチモントリス (エチレングロコキシド) [S-24, Atochem]。これらの触媒のうち、スズ (11) ピス (2-エチルヘキサノエート)、ブチルスズトリス (2-エチルヘキサノエート) およびデブチルスズジアセテートがもっとも効果的らしい。

出願人らは、ラクチドを重合する場合に触媒を用いることが樹脂生成物の安定性に貢献することを見いだした。触媒は逆反重合反応にも効果的であるらしい。この不利な影響を最小化するために、好ましい組成物においては、樹脂中の残余触媒レベルを、モノマー：触媒の比が3000:1、好ましくは5,000:1以上そして最も好ましくは10,000:1以上の比で存在する。出願人らは、しかしながら、20,000:1以上の比を利用して重合時間を長くすることができると言じる。出願人らは、触媒レベルがこれらのパラメーターの範囲内で制御される場合、低い残余モノマー濃度を用いて、上記のとおり低い水温

度、即ち約10,000から約300,000分子量のポリマーにおいてカップリングする場合、逆反風なしに触媒加工せうるのに十分低い温度は、触媒活性はラクチドを重合するのに十分である。

出願人らは、触媒濃度が溶剤からの沈殿による重合に就いて低下することも見出した。これは、低い触媒濃度をもつ樹脂を生産する。別の選擇によれば、重合において塩酸安定性ラクチドポリマー組成物に取り込まれるポリラクチドポリマー一級を形成するためにラクチドの重合を触媒する触媒手段は、塩酸安定性ラクチドポリマー組成物中に、ポリラクチドポリマー鎖の触媒による重合を低下するのに十分な量の触媒不活性化剤を含むことにより不活性化される。そのような触媒不活性化剤は、以下のものを含むがこれらに限定されない：立体障壁アルキル、アリールおよびフェノールヒドラジド、脂肪族および芳香族モノーおよびジカルボン酸のアミド、環状アミド、脂肪族および芳香族アルデヒドのヒドラゾンおよびヒスヒドラゾン、脂肪族および芳香族モノーおよびジカルボン酸のヒドラジド、ヒス-アクリルヒドロジン触媒は、複数形式化合物およびこれらの混合物。

好ましい塩酸安定性ラクチドポリマー組成物は、約180°C以上の温度においてラクチドを重合した反応生成物である。出願人らは、重合の間に増加するエスチル基修反応のために、高い塩酸安定性および粘度を有すると信じられる特徴のあるポリマーが重合の重合によりもたらされることを見いだした。

塩酸安定性ラクチドポリマー組成物の製造方法は、第一に、クチド混合物を提供する工程を含むが、その際、該混合物は、約6重量%から約50重量%のメソーラクチドおよび約95重量%以下のレーカチドを含む。この混合物を重合することにより、ポリラクチドを形成するためにラクチドの重合を触媒する触媒手段の存在下で、ポリラクチドおよび未反応モノマーを形成する。上記の安定剤は、ポリラクチドを形成するためにラクチドの重合と同時にまたは前に添加してよい。以前に開示されたとおり、安定剤は塩酸加工において脱水ポリラクチドサンプルの脱水を低下させるのに十分な量で、最初の時間に180°Cおよび弱酸性圧力にて2重量%以下のラクチド生成物まで添加される。好ましくは、ラクチド

生成物は1.5重量%以下、より好ましくは1.0重量%以下である。ラクチドポリマーは脱水され、分解反応の生成物でもある未反応モノマーおよび存在するかもしれない残余水を除去する。出願人らは、ラクチドを重合するのに用いたれた触媒が、可溶性触媒または不溶性固体支撑された触媒の形態であることを認識する。

好ましくは、この方法は、ラクチドの重合を触媒する前に分子量調節剤をラクチドに加入する工程を含む。分子量調節剤は、活性水素生成剤、例えば、乳酸、乳酸エチル、アルコール、アミン、グリコール、ジオールおよびトリオールを含み、これらは通常調節剤として使用する。このような分子量調節剤は、好ましい程度において、ポリラクチドの平均分子量を約10,000から約300,000の間に制御するのに十分な量で添加される。

本発明の好ましい方法において、後段の工程は、少なくとも未反応ラクチド濃度を約2重量%以下、そして水の濃度を約1,000ppm/ミリオンに低下させることを含む。好ましくは、ラクチドの濃度は1重量%以下、より好ましくは0.2重量%以下に低下させる。

本発明を特許付けるこれらおよび他のさまざまな利点および斬新な特徴は請求の範囲により特許される。しかしながら、本発明をより理解するためには、本発明の利点、およびその使用により得られる対象物、參照符はそのさうに別の部分を形成する範囲に対して、およびその記述内容に対して生じるべきであり、本発明の好ましい性質が示されたりと記述される。

### 図面の簡単な説明

図面において、同様の参照行の数字は幾つかの観点を追って本発明の好ましい性質の対応する部分または要素を示す。

図1は、塩酸安定性ラクチドポリマー組成物の製造に関する好ましい方法を示す図であり；そして

図2は、さまざまな濃度におけるラクチドとポリラクチドの間の平衡関係を示すグラフである。

### 付書(内容に変更なし)

#### 注文し難易度の計算式

本発明の詳細な概念を示す。しかしながら、開示される結果は、個々システムにおいて具体化することができると本発明の単なる例に過ぎない。實って、本明細書で開示されている肯定的の詳細は、肯定を目的とするものと解釈するものではなく、請求の範囲のための基礎であると解釈すべきであり、又本発明を適切に実行することができることを肯定せんための代表的な基礎であると解釈すべきである。

#### 2. ラクチドポリマー

本明細書に引例として取り入れているGreber (米国特許第5,142,023号)は、開示された光学純度を有するラクチドポリマーを乳酸から開発するための技術を示す。Greberによって開示されているように、ラクチドポリマーを開発するための一般的な技術では、乳酸または乳酸のエヌカルのいずれかを最初に加工して、乳酸ラクチド (或称ダイマー) を生成させる。ラクチドは、不規則の光学的純度及び光学的レベルを変化させることができる。この純度ラクチド液を混合させて、本発明で用いられるラクチドポリマー組成物を生成させる。本明細書で示されている、ラクチドポリマー組成物及び乳酸ラクチドポリマー組成物を前述した方程式は、例えばGreberによって開示されているようなラクチドポリマー溶液の最高使用量である実験室工芸者の要求条件を満たすことを目的としている。ラクチドポリマーの接着加工中の分解及び汚損の問題は、安定剤及び触媒等の使用と共に、例えば未反応モノマー、水、及び触媒のような不純物に関する構成的制限によって克服する。

一般的に、本発明を使って、塩酸安定性ラクチドポリマー及び該塩酸安定性ラクチドポリマーを開発するための方針を示す。ラクチドポリマーは一般的に公知であり、生物分離性の如く、有用であると特記されている。更に、ラクチドポリマーは、以下の実施例で示されているように商品化可能である。しかしながら、各タイプの分解に対して幾つかの特徴が提出されて居たが、いずれの特徴もラクチドポリマーの分解に関する主要な特徴であるとは認められていない。出願人は、エチルの加水分解が、ラクチドポリマー組成物の分解において、確と

## 特許平7-504939 (6)

なっているか、又は第一のステップであるからしない」と考へている。分解の結果は、本発明の結果物にとては重要ではないが、前述のように分解することにより、有効寿命後に商品される例えば包装、紙被覆、容器、及び他の耐久性商品又は吸収性商品のような有用な商品のように現在用いられている部分解性の石油化水素リマーの代替として、ラクチドボリマーは適切なものとなる。ことを認めなければならない。

出願人は、上で示した有益な分解へと導くラクチドボリマーの不安定性によって、加工上の問題も発生して来る。ことを実現した。これらの加工上の問題としては、高圧におけるラクチドモノマーの生成、及びエヌチル結合の組成による分解が原因であると考へられる。又、完全に組成されていない他の組成合成分が原因であると考へられる分子量の低下が挙げられる。高圧におけるラクチドボリマーの分解は、本明細書に引例として取り入れている、I.C.Nealell及びH.A.Lesperのボリマーの分解と安定性(Polymer Degradation and Stability), vol.11, pp.237-255(1985); I.C.Nealell及びH.A.Lesperのボリマーの分解と安定性(Polymer Degradation and Stability), vol.11, pp.309-328(1985); M.C.Gupta and V.G.Dashenakのコロイドとポリマー科学(Colloid & Polymer Science), vol.260, pp.208-211(1982); M.C.Gupta and V.G.Dashenakのコロイドとポリマー科学(Colloid & Polymer Sciences), vol.260, pp.514-517(1982); Jage Ladervald, Dev.Polymer Degradation, vol.3, pp.77-91(1976); 高分子(High Molecules), vol.10, pp.1643-1648(1988); 及びE.Jessakid, S.R.Hyeo and Y.Ikeda, ポリマー, vol.29, pp.2129-2131(1988)を含む最初の研究例であつた。高圧加工法ににおける主要分解性質が何であるのかに関する論述は得られていないかった。筆に表示されているように、これらの仮説としては、他の仮説と共に、例えばラクチドを形成するラクチドボリマーの平衡解離度(Equilibrium-deion depolymerization)、及びエヌチル結合の加水分解による原分解のような仮説が挙げられる。本発明の目的にとって、高圧における分解の正確な仮説は、重要ではない。

しかししながら、ラクチドボリマーの分解は、利益となることも、不利益となる

こともある、ことを理解すべきである。利益は、前記ボリマーから製造された商品が廃棄される時に、その分解性からもたらされる。同じ又は同様なタイプの分解は、分解が加工中に又は商品の有効寿命が終る前に起こる場合、有害なものとなる。

### 接着加工

Cruberらによって開示されているように、ラクチドボリマーは、押出し、吹込み形、射出成形、不織布商品へと適用することができますか、又は任意の他の公知の接着加工技術によって加工することができます。ほとんどの場合において、ラクチドモノマーからラクチドボリマーを製造している製造者は、接着加工業者に販売されるビーズ又はペレットの形態であるラクチドボリマー別體を提供する。高圧加工法は、少なくともそのガラス転移温度を超える程度へと、又、日本では更に高い程度へと上記制限の温度を上昇させることによって、ビーズタイプ又はペレットタイプの樹脂を有用な商品へと二次加工する方法をさむ接着加工法を用いて、上記樹脂を有用な商品へと二次加工する。一般的な接着加工技術としては、押出し、吹込み形、射出成形、印刷、インフレーション、フィルム被覆などが挙げられる。接着加工で用いられる高圧条件によって、加工中に、ラクチドボリマーの分解が起こる。接着加工条件下での分解は、平均に基づく実験例1、該装置に基づく実験例2、食塩水の使用に基づく実験例3、及び水分子に基づく実験例4において、実験的に示されている。これらの実験から、幾つかの因子が接着加工中に起ける分解速度に影響を与えるらしい、ことが確認される。出願人は、組成的要件条件(suspositional requirement)と、安定剤又は触媒等との結合せにあいて、これらの因子を考慮して、組成安定なラクチドボリマーを得た。

### 組成安定性

本発明のラクチドボリマーは、組成安定性である。「組成安定(stable)」とせ。一般的に、接着加工技術に暴露されたときに、物理的性質を十分に保ち、且つ加工温度を升温又は被反する程の量で降解物を生成させない、ことを意味している。組成安定なラクチドボリマーは、公知のラクチドボリマーに比べて既

分解性である。分解は接着加工中に起こる、ことを理解すべきである。本明細書で示されているような、組成的要件条件と安定剤の使用とによって、物理的性質が接着加工によって有意に影響されず、且つ不純物又は分解副産物による付着が起こらない程度まで、前記分解の程度が低下する。更に、組成安定なボリマーは、例えば市販の接着加工装置の中で接着加工可能でなければならない。更に、前記ボリマーは、分子量及び粘度を維持していかなければならぬ。又、前記ボリマーは、接着加工装置が、個別的に、例えばラクチドボリマーを押出して、有用な商品を製造することができるよう、接着加工の温度において、十分に低い粘度を有していかなければならぬ。粘度が十分に低い程度は、実質的な分解が起こる程度未満の程度でなければならない。

実施例1で示述しているように、ラクチドボリマーが組成安定であるかどうかを検定するための標準試験は、密閉容器の中に、前記分を充填したラクチドボリマーサンプルの少量を底に、更にその端部を180°での拘束中に入れる工具を含む。サンプルは、1.5分及び1時間加熱したときにそれぞれ取り出す。組成安定なラクチドボリマーは、1.5分のサンプルではラクチドは2%未満であり、更に詳しくは、1時間サンプルでも3%未満である。更に、この好ましい化学構成物に関しては、生成する組成安定なラクチドボリマーは、実質的にアモルファスである。本発明の好ましい組成物においては、組成安定なラクチドボリマーは、実質的に商品又は実質的にアモルファスである。実施例2で示述しているように、アモルファスラクチドボリマーは、実験例で示述しているような組成比時に多量されたときに、又は同じく実験例で示述しているような化学的加水分解に暴露されたときに、便れた分解性を示す。

出願人は、実質的にアモルファスなラクチドボリマーが最も多くの組成化能を有することができる、ことを確認している。結晶質ボリマー-ラクチドは、170-180℃の溶解温度において、約8.1グラム/5gの吸熱量を示す。結晶は、組成と共に変化する。結晶化度は、溶解時の吸熱度にほぼ比例する。本発明のために、好ましい組成においては、実質的にアモルファスの又は商品質のボリラクチドとは、130-200℃の温度において組成の熱量を示されないか、又は吸熱量が存在する場合には10ジュール/5g水当のエネルギー吸収を有するボリラクチド又はラクチドボリマーであることを確認している。

組成例1で示述しているように、粘度が増大すると、分子量が増大するという事實に基づいて、分子量に関しては実質的な上限がある。高分子量ラクチドボリマーを接着加工するために、接着加工温度を上昇させて、ボリマーの粘度を低下させなければならない。実験例で示述しているように、要求される粘度が変わり且つ接着加工技術ににおける時間時間も変わると接着加工装置のために、分子量に関する正確な上限を決定しなければならない。更に、各タイプの加工システムにおける分解の程度を量化する。実施例1の開示に基づき、任意の用途における粘度及び分解要求条件を満足させるために適當な分子量の上限を決定することができる、と考えられる。

好ましい組成における組成安定なラクチドボリマーは、メソラクチドを約5-15%重量及びレーラクチドを約5%重量又はそれ未結合ラクチド結合物を混合させた反応生成物である。開示される光重合生成物は、Cruberらによって示されたメソラクチドを用いることとの利得を含んでいる。更に、この好ましい化学構成物に関しては、生成する組成安定なラクチドボリマーは、実質的にアモルファスである。本発明の好ましい組成物においては、組成安定なラクチドボリマーは、実質的に商品又は実質的にアモルファスである。実施例2で示述しているように、アモルファスラクチドボリマーは、実験例で示述しているような組成比時に多量されたときに、又は同じく実験例で示述しているような化学的加水分解に暴露されたときに、便れた分解性を示す。

出願人は、実質的にアモルファスなラクチドボリマーが最も多くの組成化能を有することができる、ことを確認している。結晶質ボリマー-ラクチドは、170-180℃の溶解温度において、約8.1グラム/5gの吸熱量を示す。結晶は、組成と共に変化する。結晶化度は、溶解時の吸熱度にほぼ比例する。本発明のために、好ましい組成においては、実質的にアモルファスの又は商品質のボリラクチドとは、130-200℃の温度において組成の熱量を示されないか、又は吸熱量が存在する場合には10ジュール/5g水当のエネルギー吸収を有するボリラクチド又はラクチドボリマーであることを確認している。

組成安定なラクチドボリマー-ラクチドにおける組成モノマー組成は、約2重量対

度である。好ましい組成においては、ポリマー中ラクチドの濃度は、1重量%未満であり、更に好ましくは0.5重量%未満である。当該における濃度に反して、出願人は、加工操作における最大の押出し又はプレートアクトの問題がある敍に、本発明の組成において、モノマーを可塑剤として用いることはできない、ことを発見した。実施例10で詳述しているように、低レベルのモノマー濃度は、最終ポリマーを可塑化しない。

相溶安定なラクチドポリマー屈筋物中の水分濃度は、約1.000ppm未満、更に好ましくは200ppm未満である。実施例8で詳述しているように、ポリマーの相溶安定性は、含水率によって直に影響を受ける。従って、本発明の相溶安定ポリマーは、屈筋加工の前に除去される水を有していないなければならない。出願人は、水分濃度は、混合されたラクチドを樹脂へと加工する前に、低下させることができる、ことを認めている。従って、水分濃度は、乾燥させた樹脂と水分を接触させない仕方で、前記樹脂を包覆することによって、行うことができる。別途として、含水率は、液体加工工程の途中段階に、液体加工工程の設備において、ドライバーの中で低下させることができる。実施例8では、液体加工の途中段階に乾燥させることの有利性を詳説している。実施例11では、水分に対する濃度を可止する様式で又は液体加工工程に乾燥させる様式で評議していない場合に、ポリマー樹脂にあわせ水分吸収が原因となって起こる問題について詳説している。これらの実施例で詳説しているように、出願人は、水分が存在することによって、液体加工ポリマーの物理的性質に対して影響を与える可能性がある、分子量の過剰な損失と分解副産物の生成とが引き起こされる、ことを発見した。

本発明の好ましい組成においては、液体加工工程におけるポリラクチドポリマーの構造を減少させるのに十分な量で、且つ、液体充分サンプルから生成されるラクチドを、180°C、大気圧下で、最初の1時間までに、2重量%未満まで低下させるのに十分な量で、可塑剤が、相溶安定ポリマー屈筋物中に含まれていも、更に好ましくは、生成されるラクチドの量は、最初の1時間では1重量%未満であり、最も好ましくは0.5重量%未満である。本発明のポリマー屈筋物において有用と認めた安定剤としては、触媒防止剤及び又は脱水剤(water a-

bsorber)をあわごとができる。好ましい触媒防止剤は、キスフィット合酸化合物、ヒンダードフェノール化合物、又は他のフェノール化合物である。触媒防止剤としては、例えば、トリアルキルホスケート、混合されたアルキルアリールホスフィット、アルキル化アリールホスフィット、立体障害クリールホスフィット、脂肪族スピロ環状ホスフィット、立体障害フェニルホスフィット、ヒドロキシルフェニルプロピオネット、ヒドロキシルペングル、アルキリデンビスフェノール、アルキルフェノール、芳香族アミン、テオエーテル、ヒンダードアミン、ヒドロキノン、及びそれらの混合物の他の化合物があげられる。実施例7で詳説しているように、古來の多くの安定剤を試験しており、それらは、本発明の相溶安定ラクチドポリマー屈筋物の屈筋の中に含まれる。

相溶安定ラクチドポリマー屈筋物の好ましい組成において用いることができる脱水剤としては、カルボジイミド、無水物、アシルクロリド、イソシアネート、アルキヨウシラン、及び例えばブレーラー、アルミナ、シリカゲル、ゼオライト、活性カルシウム、活性カルシウム、硫酸ナトリウム、重炭酸、又は水を拘束する任意の他の化合物のような乾燥剤が挙げられる。好ましくは、脱水剤は、分別可離なもの又は堆肥となり得るものである。実施例13では、脱水剤を用いることの利害について詳説している。

本発明の相溶安定ラクチドポリマー屈筋物の製造においては、ラクチドを混合せらるる反応では、熱源を用いる。ラクチドの屈筋化で用いられる多數の熱源が、文献に記載されている。そのような熱源としては、標準するものではないが：BaCl<sub>2</sub>、NaBr<sub>2</sub>、NaCl<sub>2</sub>、NaBr<sub>2</sub>、アルミニウムアルコキシド、開アルコキシド、脂肪アルコキシド、SnO<sub>2</sub>、PbO、In(2-エチルヘキサノエート)、Sb(2-エチルヘキサノエート)、Bi(2-エチルヘキサノエート)、Zn(2-エチルヘキサノエート)(即には、オクタノエートと呼ばれる)、Cuステアレート、Mgステアレート、Znステアレート、及びアラルファニル酸が挙げられる。又、出願人は、180°Cにおいてラクチドを混合せらるるために用いる熱源にしても風つ吹散した。放熱剤としては：Zn(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)IT

-6,41-achse], ジブチルヨウアセテート [Fassat 4100 (聚酰胺樹), Attached], フチルトリス [2-エチルヘキサノエート] [Fassat 9102 (聚酰胺樹), Attached], 本和モノブチルヨウオキシド [Fassat 9100 (聚酰胺樹), Attached], アンチモントリアセテート [S-1], Attached, 及びアンチセントリス (エチレンジリコキシド) [S-24, Attached]が挙げられる。これらの放熱剤の中では、用(I)ビス(2-エチルヘキサノエート)、ブチルトリス (2-エチルヘキサノエート)、及びジブチルヨウアセテートが、もっとも有効であると考えられる。

出願人は、ラクチドを混合せらるるために熱源を用いると、副生成物の安定性に有効な影響がある、ことを発見した。ポリマー中に混和せらる熱源も、逆の所要反応を触媒する時に有効である、と考えられる。実施例4では、分解時における熱源添加の効果について詳説している。この点の効果を最小にするためにには、好ましい組成において、熱源中の残存触媒レベルは、モノマー/熱源のモル比で、3,000:1を超える。好ましくは5,000:1を超える。最も好ましくは10,000:1を超えるレベルである。出願人は、20,000:1:1のモル比を用いることができると言えるが、重合は遅くなる。触媒レベルの最適化、及びそれと関連する利得については、実施例14で詳説している。出願人は、触媒レベルを上記パラメータの範囲内で調整すると、触媒活性は、ラクチドを混合せらるのに十分であり、且つ、10,000-30,000の分子量を有するポリマーにおいて上記のような低残存モノマーレベルと低水分濃度とを組み合わせると、有害な熱源を免えずして液体加工することができる四十分に、触媒活性は復元となる、ことを発見した。触媒レベルが最適化されれば、殆どの用途において、触媒の添加は不要であると考えられる。

又、出願人は、混合後に、熱源から放熱せらることによって、触媒濃度を低下せらることができる、ことを発見した。実施例15は、触源から放熱せしめ、触源をどれだけ放熱できるか、を示している。これによって、触源温度が低い触源が触被される。用の温度において、触源とは、ラクチドの温度を触被して、ポリラクチドポリマー樹を生成せらるものを意味してあり、触源は、混合中に、相溶安定なラクチドポリマー屈筋物中に混和された。又、ポリラクチドポリマー屈

の触被率を減少せらるのに十分な量の触媒を用いて相溶安定ラクチドポリマー屈筋物中に含まれせらることによって、触被率を確保せしめ、実施例1では、触被剤を用いることの利得について詳説している。そのような触被剤としては、ヒンダードアルキルヒドロジン、ヒンダードアリールヒドロジン、ヒンダードフェノールヒドロジン、脂肪族の及び芳香族のモノカルボン酸及びジカルボン酸のアミン、脂状アミド、脂肪族アルデヒド及び芳香族アルデヒドのヒドロジン及びビスヒドロジン、脂肪族の及び芳香族のモノカルボン酸及びジカルボン酸のヒドロキシド、ビスアレル化ヒドロジン錯体、及び脂肪族式化合物が挙げられる。好ましい金属等陽イオン、テバ・ガイギーから市販せらるイルガノックス (Irgassan、聚丙烯樹) 30104である。

別の触被では、触被濃度は、固体で支持された熱源を用いてラクチドを混合せらることによって、0.5kmまで低下せしめ。前記の触被を用いることの利得可換性について、実施例2で詳説している。用いることができる触被としては、文献に記載された金属触被、固体酸触被、触被白土、アルミナシリケート、アルミナ、シリカ、及びそれらの混合物が挙げられる。

分かるように、平衡温度、および、したがって、ポリラクチドを形成してラクチドを形成するドライビングフォースは、温度の上昇とともに、劇的に増大する。したがって、高温における溶融加工は、ラクチドポリマーを分解して、平衡にのみつけて、ラクチドを形成する。例えば、約2%以下のラクチド濃度は、ラクチドとポリラクチドとの間の特定の平衡関係により、140℃以上の温度で選択されることがある。

#### 実験例 2：固体熱塑性の存在におけるラクチドの重合

##### 組成 (II) オキシド

レーラクチド24グラムと、D,L-ラクチド5グラムとも、量的割合として、組成 (II) オキシド 0.033グラムと、丸底フラスコで合わせた。これは、熱処理レベル852:1のモル比のラクチド対応に相当する。次いで、フ拉斯コを、死端温度で、5回バーグした。これを、180℃のオイルバスに入れ、マグネットイックスターで搅拌した。重合時間は、8時間であった。

##### エンバーリスト36 (embalyst 36)

レーラクチド24グラムと、D,L-ラクチド5グラムとも、丸底フラスコで、エンバーリスト36断面ピース1.06グラムと合わせた。フ拉斯コに、量的割合で、5回バーグした。フ拉斯コは、140℃のオイルバスに入れ、マグネットイックスターで搅拌した。重合時間は、8時間であった。結果は、組成のプロトン含量13mg/グラムが最高値であった。前段は、純度メタノール10体积で洗浄する、ついで、40℃で、脱脂高純度下、脱脂用、乾燥させた。

量的組成を、以下に示す。

##### 以上

試料	Mn	Mw	FRI	UHMWPE
組成 (II) オキシド	17,218	105,191	1.74	14.8
エンバーリスト	1,113	1,113	1.74	13.3

組成の分子量および光学的組成を有するポリラクチド試料は、レーラクチドとメソラクチドとのブレンドを、1ガロンの密閉した反応器中で、温度下、180℃で、重合させることにより、調製した。

好みの熱塑性ラクチドポリマー重合物は、約160℃よりも高い温度でのラクチドの混合反応生成物である。本出願人は、より高温での混合が特徴的なポリマーを生ずることを見い出した。これは、混合中のエスチル交換が増大するためにより高い熱塑性を有すると考えられる。より高温での混合の利点は、実験例6に詳細に記載する。

##### 固體安定なラクチドポリマー

固體安定なラクチドポリマーの製造方法は、最初に、メソラクチド約5重量%～約80重量%とレーラクチド約95重量%以下とを含有するラクチド混合物を生成する工程を含む。このように精製されたラクチド混合は、例えば、Greber et al. によって開示された方法において調製されるものであるが、ラクチド混合は、本発明の方法において異質ではない。

ラクチド混合物は、ラクチドの混合を触媒してポリラクチドを形成するための溶解手段の存在において混合され、若干の量の本反応モノマーを残したラクチドポリマーまたはポリラクチドを形成する。このような場合に適切な触媒は、先に示した。使用される触媒の濃度は、以下の実験例および実験した考察において詳細に記載したように、最適化することができる。

好みの実験結果において、上記したような安定化剤、例えば、脱水剤およびまたは水スカベンジャーをラクチドポリマーに加えることができる。このような安定化剤は、ラクチドが混合してラクチドポリマーを形成すると同時に、または、それに先立って加えることができます。安定化剤は、量に限りて、添加することもできる。

前記開示したように、安定化剤は、溶融加工中にポリラクチドの解離を低下させると十分な量加入、180℃、大気圧下で、最初の1時間内に、脱水された試料からラクチド2重量%未満を発生する。安定化剤は、より好ましくは、180℃および大気圧下で、最初の1時間内に、ラクチド発生が1重量%未満となるように、最も好ましくは、約0.5重量%未満となるように、調整する。これとは別に、ポリラクチドを生成するために必要とされる触媒活性と、ラクチドポリマーを効率的に解離するからしくは分解するマイナスの効果とのバランスを確

保化するための触媒濃度の調整は、安定化剤を添加する必要性をなくすために使用される。

ついで、ラクチドポリマーは、ポリラクチドの分解反応または半固体熱塑性の反応物でもある分子量モノマーを除去するために脱水される。水蒸気を約1,000kPa水蒸気低下させるためには、所定の乾燥工程を使用することを考えられるが、ポリマー中に存在する全ての微量水は、脱水中にも除去される。ラクチドポリマーの脱水化は、公知のいかなる方法においても起りうる。方法の選択のキーは、高温、および、通常、真空条件下において操作し、ポリマーから揮発成分を分離することである。このような方法としては、例えば、脱水チャンバを有する脱水タンク脱水または薄膜昇華が挙げられる。

熱塑性ラクチドポリマー重合物の好みの製造方法においては、方法は、又、ラクチドの混合の触媒するに先立ち、ラクチドに分子量調整剤を添加する工程を含む。分子量調整剤としては、活性水素を有する化合物、例えば、硫酸、硫酸のエチル、アルコール版、アミン版、グリコール版、ジオール版、およびトリオール版が挙げられ、これらは、重合開始剤として作用する。このような分子量調整剤は、ポリラクチドの数平均分子量を約10,000～約200,000に調節するに十分な量、添加される。

次に、図1を参照すると、固體安定なラクチドポリマー重合物を製造するための好みの方法が示されている。ラクチド組合物は、等温1を介して混合器器3に入る。ラクチドを混合するための触媒は、また、等温13を介して、加入される。混合器器3内には、安定化剤が、等温2を介して、加入される。水スカベンジャーは、また、等温3を介して、混合器器3に供給される。混合されたラクチドまたはラクチドポリマーは、等温6を介して、供給され、この中に、安定化剤および/または触媒失活剤が、等温7を介して、加入される。ついで、安定化されたラクチドポリマー重合物は、等温9を介して、混合器器3に供給される。脱脂失活剤は、等温11を介して、脱脂プロセス10に供給される。脱脂されたラクチドまたはラクチドポリマー重合物は、等温12を介して、脱脂プロセス14に供給される。脱脂仕上げプロセス14は供給される。脱脂仕上げプロセス14では、ポリマーは、量を上げ加工されて、脱脂もしくは粒状の粗面またはビーズを形成する。本出願人は、ポリマーが脱脂および加工されて、最初に、粗面またはビーズを形成し、ついで、脱脂されることを認めており、ついで、粗面は、粗面手順15によって、脱脂プロセス14に供給される。脱脂されたラクチドポリマー粗面は、粗面手順15によって脱脂プロセス16に供給される。脱脂加工手順16に供給される。脱脂加工手順16内で、粗面は、上記開示したような、有用な物品に脱脂される。この有用的物品は、脱脂手順20を介して、脱脂加工手順19を用いる。

12において、脱脂プロセスを経る。脱脂されたラクチド重合物は、粗面仕上げプロセス14に供給される。脱脂仕上げプロセス14では、ポリマーは、量を上げ加工されて、脱脂もしくは粒状の粗面またはビーズを形成する。本出願人は、ポリマーが脱脂および加工されて、最初に、粗面またはビーズを形成し、ついで、脱脂されることを認めており、ついで、粗面は、粗面手順15によって、脱脂プロセス14に供給される。脱脂されたラクチドポリマー粗面は、粗面手順15によって脱脂プロセス16に供給される。脱脂加工手順16に供給される。この有用的物品は、脱脂手順20を介して、脱脂加工手順19を用いる。

##### 実験

以下の実験例は、本明細書で開示したシステムの実用性を更に詳細に記載するものである。

##### 実験例 1：ラクチドおよびポリラクチド平衡組成

多くの組成におけるラクチドおよびポリラクチドの平衡組成を決定するために実験を行った。これらの実験において、ラクチド試料は、放熱【組成 (II) ピス (2-エチルヘキサノエート)】の存在において混合させ、一定温度に15時間以上保持した。この時間を超過すると、脱脂モノマー量は、本質的に、一定となると考えられる。脱脂モノマーの含量は、GPC分析によって、決定した。GPC分析は、 Waters Chromatography 社の空気浮遊ウルトラストリクル (Ultrastyryl) 1カラムで行った。移動相は、クロロホルムであった。ポリスチレン標準を用いる分子量標準を組み込んだ脱脂操作装置を用いた。GPC精度は、3.5%であった。データ解析は、ソフトウェアパッケージベースライン [softver package Baseline] モデル810バージョン3.31を用いて、完了した。

種々の温度において、数種の試料について行った試験の結果は、図2のグラフに表し、そのグラフにおいて、Xによって示す、A.Buda and A.Panek,Mater sciences,vol.23,pp.1826-1839(1980)において引用されたデータもまた、図2のグラフにプロットし、グラフにおいて、丸で示す。図2のグラフから

特表平7-504939 (8)

第(11)ビス(2-エチルヘキサノエート)溶液を、モノマー対溶媒比10,000:1で投入した。約1時間後、重曹加圧を用いて、複数ポリマーを反応槽から取り出した。試料は、パンに注ぎ、加圧オーブンに約160°Cで約4時間入れ、反応をほぼ平均レベルとした。

試料は、粉砕し、GPCによって分析し(実験例1の方法)、初期分子量を決定した。ついで、試料の一端を紙圧下で圧縮し、射出成形装置(New Britain 75 from New Britain Machine Co.)において加工し、機械的性質試験用の標準試験バーを作成した。機械的性質試験の結果は、表2に示す。機械的性質試験は、ASTM法D-638, D-268およびD-790に従い、行った。報告する結果は、数回の試験の平均である。

射出成形後の試験バー試料は、ポリマー分解に及ぼす複数加工の一つの効果の尺度として、分子量についてGPCにより、再度分析した。試験バーのその他の部分は、再び粉砕して、キャビラリーポジ度計で試験して、複数粘度を決定した。これらの結果は、表2に示す。

データを統計的に解析したところ、光学顕微鏡または分子量と、機械的性質、ナノモル、引張り強度、伸び率のパーセント伸び、ノック付のアイソッド密度値、曲げ弾性率または曲げ強度との間に統計的に有意な相関はなかった。これらの性質の分子量への依存性は、これらの試料全てが好ましい被覆材においてポリマーの複数粘度を逆戻すために必要とされる“剛柔(glassy solid)”分子量以上であったことを示す。

結果データは、分子量との間の有意な相關を示す。この依存性は、ポリマーを複数加工することを実現することができない上限以下にポリマー分子量を調整する実質的な限界と必要性とを示す。高分子量では、粘度が高いと、複数加工技術による加工性を妨げる。粘度を低下させるために、温度を上昇させると、ポリマーの分解が劇的に増大し、これは、また、許容されない。

表2 (ERG)

射出成形試験の結果の概要						
試料	モジカルス	引っ張り 強度(lb/in)	破断時 強度(lb/in)	曲げモジカルス 强度(lb/in)	曲げ強度 PSI	
1.0. M7PSI	6.55	3.3	0.35	0.53	11100	
6.5	6.56	7.00	1.5	0.46	11500	
4	4	0.56	7.60	1.9	0.32	12500
8	8	0.55	7.70	1.4	0.47	12400
9	9	0.59	6.70	3.1	0.42	10500
7	7	0.56	7.40	3.3	0.45	12400
10	10	0.55	6.70	3.0	0.47	9800

試料	ブレンド中の M. メタクチド (%)	初期分子量	射出成形後の 分子量 (dl/g)	1.73°Cにおける粘度 [Pa·s]	
				初期IV	粘度IV (dl/g)
6	40	59000	41000	0.77	0.86
5	10	81000	64000	0.85	0.88
4	4	69000	59000	1.05	0.91
8	10	146000	84000	1.76	1.82
9	40	43000	68000	3.11	0.97
7	20	116000	71000	1.57	1.15
10	20	146000	63000	1.65	1.19

実験例 4 : ポリマー分解に及ぼす四酸銀塩の影響

モノマー対溶媒のモル比5,000:1, 10,000:1, 20,000:1, 1および40,000:1に相当する4つの濃度レベルで、ポリマー試料を調製した。使用した粘度レベルは、第(11)ビス(2-エチルヘキサノエート)であった。ついで、これらの試料は、重曹バージしつつ、TGA装置(DePont 6500 computer support system を備えたTA Instruments, Inc., model 911 熱重量分析計)における加熱に付した。200°C, 20分間の恒温条件を使用した。ついで、粘度測定器と、分子量分解率を決定するための万能粘度計とを組んだGPCによって、試料を分析した。この試験のためのGPC装置は、Viscotek Model 200 GPCと、フルメキタックス(Filmovex)カラムであった。TGA分析は、真空中には、温度に沿る約5%の変化と、分子量における0~70%の低下を生じる。

既平均分子量は、部分重合率の関数を計算するために、より微量バーキログラム基準(1,000,000/Mn)に変換した。以下の結果は、4つの試料の4回についての2~4回の反復試験の平均を示す。

粘度レベル (モノマー/溶媒)	粘度速度 (シリカゲル/1g・分)	
	1.000	1.35
10.000	0.82	
20.000	0.44	
40.000	0.18	

前の分析速度は、既往粘度レベルに正比例し、これは、複数加工と同一の条件下で、複数安定性に及ぼす粘度活性のマイナスの効果を示す。しかし、この不安定性は、実験例1に記載したラクチドとペリラクチドとの間の平衡関係による不安定性とは、他の分野による粘度的親密性により分子量が失われる点で区別される。

実験例 5 : 加熱条件実験

特表平7-504939 (10)

実験室パール [parc] 反応器内で、2つの実験を行った。ラクチド供給は、L-ラクチド 8.0%で、D, L-ラクチド 2.0%であった。分子量は、少量の乳酸を加えることによって調整され、ターゲット分子量は、80,000 Mnであった。

ラクチドは、既知混合物として反応器に充填し、反応器は、蓋無で5回バージし、180℃で加熱した。この点で、塩酸 [5,000:1モノマー:封管モル比、重鉛酸カリウムカット (Fauquant 2000) を、反応器の頂部の入口を介して、充填した。反応は、恒温的に搅拌しつつ、180℃で、70分間進行させた。この点での活性率は、9.8~9.4%で、図2から、9.6%ポリラクチドの180℃における平衡度に近かった。この点は、ゼロであると考えられ、完全反応の完了と混合時間の開始とのを假定する。

対照実験において、試料を採取し、且つを搅拌しつつ、その直後に、混合物を保持した。試料は、反応器底部の入口を介して、直線的に採取した。4時間後、反応器を空とした。

実験例実験において、試料を採取し、塩酸注入入口を介して、0.25重量% の金属失活剤 [金属失活剤 (Irgacure 291024)] を加えた。保持を搅拌しつつ、混合物は、その直後に保持し、試料は、周期的に取り出した。反応器は、4時間後、空となった。

これらの試料はGPC分析 (実施例1の方法を用いる) の結果、次の3つの部分に分けられた：分子量 ( $M_n$ 及び $M_w$ の数値で記述) が4000を上回るポリマー、オリゴマー ( $L_{n,n}$ が定義した分子量が450までのオリゴマーとは区別され、ラクチドより大きいが、4000未満の分子量領域を含む)、及び、ラクチド% (残留モノマー)、オリゴマーの構造は確実ではなかったが、オリゴマーは主として環状構造であったと可能である。又、金属不活性化剤は、未反応の場合にはオリゴマー部分で抱合されると思われる。オリゴマー部分は、GPC 前峰がこの領域のベースライン近傍にあるので、その定量化が困難である。

対象起始物および実験起始物を種々の時間間隔で反応器から取り出したポリマー試料の分析結果を下記表4に示す。

表4

試験	$M_n$	$M_w$	97-(%)	197-(%)	677-(%)
t-zero	87,100	118,600	94	0	5.6
0.5hr	82,500	119,000	95	0.7	3.9
1.0hr	81,800	116,100	96	0	2.5
1.5hr	86,000	111,600	95	1.6	2.1
2.0hr	87,800	110,700	96	0.9	2.1
4.0hr	81,400	105,400	94	2.3	3.1

表5

試験	$M_n$	$M_w$	97-(%)	197-(%)	677-(%)
t-zero	45,500	48,500	98	1.2	0.0
0.5hr	45,000	48,700	98	1.0	0.0
1.0hr	43,800	47,200	98	1.0	0.0
1.5hr	42,800	44,000	98	2.1	0.0
2.0hr	42,000	45,200	97	2.2	0.0
4.0hr	41,800	45,800	98	2.0	0.0

試験	$M_n$	$M_w$	97-(%)	197-(%)	677-(%)
t-zero	59,300	76,700	98	4.0	0.0
0.5hr	42,900	55,100	98	2.4	0.0
1.0hr	55,300	58,600	96	2.6	0.0
1.5hr	46,400	56,200	95	4.5	0.0
2.0hr	46,900	101,900	95	1.0	0.0
4.0hr	50,600	101,900	94	1.0	0.0

各試料は、次に粉砕して、減圧下 (圧力0.1インチHg) 120℃のオーブンに14時間入れた。この処理後の試料分析結果を次の表6に示す。

どの場合にも、ポリマーは完全に形成した (残留ラクチドモノマー0.0%)。また、データから明らかにわかるることは、金属不活性化剤が、脱離工程中のポリマーの分離を促進させたということである (表4ないし表5の対照試料の $M_n$ の低下が供試試料よりも大きいことである)。1時間の場合はほとんど利益を見出せるのに十分な長さと思われる。

各試料は減圧下、窒素雰囲気中に約1週間放置した後、再分析を行ったが、その結果を次の表6に示す。

特表平7-504939 (11)

表5

時間	Mn	Mw	6/7-(X)	4/37-(X)	7/7-(X)
t-zero	33,500	71,000	100	0.1	0.0
0.5hr	43,400	95,800	99	0.1	0.0
1.0hr	44,900	96,300	100	0.1	0.0
1.5hr	45,900	95,000	100	0.0	0.0
2.0hr	45,900	94,100	100	0.2	0.0
4.0hr	43,100	90,100	99	1.3	0.0

時間	Mn	Mw	6/7-(X)	4/37-(X)	7/7-(X)
t-zero	44,600	84,800	100	0.0	0.0
0.5hr	45,300	95,800	99	1.2	0.0
1.0hr	47,800	100,000	98	2.4	0.0
1.5hr	46,600	88,380	96	3.5	0.0
4.0hr	57,700	110,280	96	4.0	0.3

直通におけるラクチドの平衡量は、0.2質量%未満と推定される。それと一致して、いかなる試料にもラクチドはほとんど認められなかった(検出限界約0.1質量%)。非安定化試料中のオリゴマー含量が減少し、分子量の若干の増大が認められたが、おそらく(固状)オリゴマー中への再活性によるものと思われる。安定化ポリマーではオリゴマー減少反応が抑制されて、抑制の程度は混和剤を混合した時間の長さにより異なった。

各試料は、次に、溶融加工のシミュレーションとして、密封パイアル中で180℃にて再活性して、1時間保持した。熱処理後の試料の分析結果を次の表7に示す。

表7

時間	Mn	Mw	6/7-(X)	4/37-(X)	7/7-(X)
t-zero	33,800	80,000	99	0.1	4.0
0.5hr	33,900	93,600	99	7.7	2.7
1.0hr	32,700	98,800	98	9.1	2.7
1.5hr	34,700	98,000	98	10.0	3.6
2.0hr	35,100	98,400	99	6.1	2.7
4.0hr	34,800	98,700	98	0.8	1.0

時間	Mn	Mw	6/7-(X)	4/37-(X)	7/7-(X)
t-zero	33,900	64,200	99	2.1	3.1
0.5hr	37,900	74,600	99	4.8	1.7
1.0hr	21,200	42,800	99	4.1	1.8
1.5hr	29,200	56,300	98	0.8	1.6
2.0hr	不明	71,400	95	3.7	1.7
5.0hr	15,700				

金属不活性化剤を系中で十分長い時間混合しない場合には、金属不活性化剤が融成物の安定性に対して悪影響を与えることが分子量のデータからわかる。混合が少なくとも1.5時間であった試料は好ましくない影響は全く示さず、4時間の試料は、分子量だけを基準にすれば他のいずれかのものよりも若干安定性があるよう思われる。さらに重要なことは、金属不活性化剤含有試料は、対照試料よりもラクチドの再構成が遅く少ないことを示す。この効果は、わずか0.5時間混合した試料においてさえも見られる。金属不活性化した試料は、対照試料のラクチドが平均3.0%であるのに対して、180℃で1時間後ラクチドが平均して僅か1.8%であった。180℃における平衡量は図2から約3.6%である。このように、金属不活性化剤の使用は最終ポリマーの溶融加工中の遅延ラクチドの再構成を低減させることができる。

実験例6

ポリマーの特性に及ぼす高重合温度の影響

L-ラクチド (Boehringer Ingelheim, S-ブレーフ) は受け入れたまま使用し、メソ-ラクチド (PURAC) は再蒸留により精製して、微量のD-およびL-ラクチドを除いた。精製したメソ-ラクチドの融点は54℃であった。ラクチド混合比を次の比率でつくった：100% L-ラクチド、90/10 L-ラクチド/メソ-ラクチド、70/30 L-ラクチド/メソ-ラクチド、50/50 L-ラクチド/メソ-ラクチド、および100%メソ-ラクチド。組成はモノマー對Facotの9002として知れたスズのモル比が2,500:1であった。数平均分子量を目標として50,000と設定するためには分子量調整剤として乳酸を加入了(全ての試料に同量を添加)。混合時間は50分および80分の転化率を得るよう実験した。120℃の場合には、混合時間はそれぞれ4時間および16時間であった。180℃の場合には、混合時間はそれぞれ10分および80分であった。次の表8は、この方法でつくったポリマー試料に関する試験のGPCの結果(実験例1の方法)である。

表8

レバ	温度	Mn	Mw	PDI	密度(g)
100% L	120 ℃	31,014 45,854	33,774 52,574	1.09 1.15	82.2 87.1
100% L	180 ℃	27,185 56,439	32,432 58,125	1.17 1.73	48.7 92.3
90/10	120 ℃	34,541 19,422	38,586 34,456	1.12 1.18	62.3 68.3
90/10	180 ℃	31,432 57,325	38,712 110,441	1.13 1.91	48.5 94.6
70/30	120 ℃	41,211 53,284	48,222 71,387	1.10 1.22	62.1 89.1
70/30	180 ℃	33,292 51,245	37,401 107,698	1.16 2.10	63.8 76.5
50/50	120 ℃	16,848 26,930	17,968 31,834	1.13 1.28	67.8 80.6
50/50	180 ℃	34,375 44,590	42,818 51,028	1.22 2.20	68.8 85.6
100% D	120 ℃	23,571 46,487	40,635 68,142	1.21 1.61	73.4 84.7
100% D	180 ℃	30,976 40,938	42,927 63,815	1.23 2.03	67.6 86.6

この試験結果から、最終の数平均分子量は重合温度によって、直著には影響されず、平均して、120℃では41,000、180℃では50,000であることがわかる。このことは、各乳酸分子が温度に拘束なく約1個のポリマー鎖を構成することを意味する。しかし最終の直著平均分子量は温度によって著しい影

特表平7-504939 (12)

着を受ける。重量平均分子量は120℃では平均52,000で、180℃では平均100,000であった。これは180℃におけるエスチル官能度が相対的に大きいためと思われる。高活性率における多分散性指数(PDI)もこれを反映し、平均して120℃では1.3、180℃では2.0である。この相違がポリマーの溶解加工性に著しい影響を及ぼすであろうと考えられる。180℃でつくったポリマーの高重量平均分子量が良好な溶融強度および加工性に貢献させると期待される。

前記実験から、高温における重合は特質的に異なるポリマーをもたらし、該ポリマーは極位の数平均分子量を有するとしても、重量平均分子量ははるかに高いことがわかる。この相違は、多分散性指数(PDI)にも反映する。高重量平均分子量を得る高温重合は高溶融強度および良好な加工性をもたらす。これは重合速度に対してエスチル官能度が大きいことによるものと考えられる。さらに、高温で重合された試料のガラス転移点が高く、同じ組成であるが、高温で重合したポリマーはより屈服安定性のあることが、さらにはいっそう実証される。

実験例7

安定剤および金属不活性化剤の測定

試験1

条件：バイアル重合。（丸底フラスコ内で、温湯浴筒内で攪拌しながらラクチドを溶解させる。試料および添加剤を加え、更に混合物の一部をシラン処理したガラスバイアル内にビペットで入れる。典型的には5-10グラムの反応混合物を16mlのバイアル中で使用する。バイアルは密く栓をして、余詰した油浴に入れると。）ラクチド対スズのモル比は10,000:1、スズ(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)触媒、0.2重量%Ultranox®626ナトリウムトリヒドロフラン(THF)溶液、180℃、時間は60分であった。購入したラクチドを使用した。

スズのみを有する对照品は活性率84%まで重合し、Mwが31,700に達した。スズとUltranox®を有する試料は活性率83%まで重合し、Mwが39,800に達した（对照品に比し2.6%増大）。

試験2

条件：バイアル重合、ラクチド対スズのモル比5000:1、スズ(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)触媒、0.25重量%Ultranox®626ナトリウムトリヒドロフラン(THF)溶液、180℃、時間は60分であった。バイロットプラント用ラクチドを用いた。

スズのみを有する对照品は活性率67%まで重合し、Mwが62,900に達した。スズおよびUltranox®を有する試料は活性率56%まで重合し、Mwが75,800に達した（对照品に比し21%増大）。

スズ(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)、Ultranox®および0.5%のIrganox®1076(フェノール性酸化防止剤)を有する別の試料は活性率66%まで重合し、重均分子量(Mw.)が74,500に達した（对照品に比し1.84倍大）。

試料はすべて暗黄色であったが、安定剤を有する試料は300nmに若干弱い吸光度があった。

試験3

条件：バイアル重合、ラクチド対スズのモル比10,000:1、スズ(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)触媒、180℃、それぞれHenleyおよびAldrichから購入した80%L-ラクチドおよび20%D,L-ラクチド。完全活性化において分子量を約75,000に調整するように、乳酸を加えた。1つの試料は0.25重量%Ultranox®1076酸化防止剤を含むし、さらに1つは对照試料であった。

毎4の時間に試料を採取して、GPCにより活性率及び分子量（実験例1の方法）を調べた。試験結果を次の表9に要約する。

表9

時間(hrs)	対 品		アーガノックス®		ウルトラノックス®	
	Mn	変換(%)	Mn	変換(%)	Mn	変換(%)
1	51,000	45	35,900	41	65,500	51
2	45,400	74	56,800	74	102,700	83
4	69,600	93	74,100	93	97,200	91
11	52,900	93	60,700	93	71,500	94

ホスフィット安定剤を有する試料は、1および2時間の高活性率でわかるように迅速に重合して、対照品およびUltranox®を有する試料よりも高分子量になった。ホスフィットで安定化された試料は全時間において、対照品よりも分子量が20%大きかった。

試験4

前記実験を繰り返して、対照品とホスフィット安定化ポリマーとを比較して、下記表10に要約する。

表10

時間(hrs)	対 品		ウルトラノックス®	
	Mn	変換(%)	Mn	変換(%)
1	36,600	37	71,500	59
2	41,700	70	95,200	85
4	66,400	91	105,700	91
8	56,100	88	95,700	91

ホスフィット安定剤を有する試料は再度、非安定化試料よりも迅速に重合して、より高分子量になった。ホスフィット安定化試料の分子量は全時間において、

対照品よりも60%大きかった。

試験5

条件：バイアル重合、ラクチド対スズのモル比5,000:1、スズ(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)触媒、180℃、HenleyおよびAldrichより購入した80%L-ラクチドおよび20%D,L-ラクチド。完全活性化において、数平均分子量を算出70,000に調整するために、乳酸を添加した。1つの試料は0.25重量%Ultranox®626ホスフィット安定剤を用い、1つの試料は0.25重量%Irganox®1076酸化防止剤を用いて実験を行い、さらに1つは対照試料であった。

毎4の時間に、試料を採取して、GPC（実験例1の方法）により活性率および分子量を調べた。試験結果を次の表11に示す。

表11

時間(hrs)	対 品		アーガノックス®		ウルトラノックス®	
	Mn	変換(%)	Mn	変換(%)	Mn	変換(%)
1	63,600	76	121,000	82	162,300	87
4	74,400	93	104,300	95	123,900	98
24	40,200	95	52,000	95	56,800	97
48	36,100	97	30,400	96	55,800	93
72	25,000	98	22,400	98	69,500	98

ホスフィットで安定化させた試料の分子量は全時間において、対照品よりも60%大きかった。7.2時間後には、該試料の分子量は、対照品に比して、分子量の初期増大を示したが、4.8時間後には効果がなくなった。

ホスフィットで安定化させた試料は対照品または酸化防止剤で処理した試料よりも色が強めて淡色であった。

試験6

## 特表平7-504939 (13)

表1.2

サンプル	Mn	重均(M)	相対率
对照1	65,000	95.8	90
对照2	65,000	95.8	100
对照3	76,000	96.6	100
对照4	69,000	96.2	100
对照5	74,000	96.8	110
对照6	70,000	97.3	110
エリソラ化剤			
ウレトランA628 (GE)	103,000	96.8	100
ウレトランDP (GE)	64,000	70.0	60
ウレトランPDP (GE)	67,000	76.7	60
ウレトランHPP (GE)	92,000	94.1	100
7-222A164 (シリカ)	96,000	95.3	120
7-222A618 (GE)	98,000	95.1	100
ウレトランEPD (シリカ)	105,000	94.7	110
ウレトランHPP (GE)	68,000	91.8	130
エリソラ化剤			
7-222A1019 (シリカ)	95,000	97.5	110
ウレトラン720 (シリカ)	98,000	96.9	120
BRT	87,000	96.6	120
7-222A1075 (シリカ)	121,000	97.8	130
トフ-AC1 (ICI)	84,000	95.6	160
アミン			
7アル123 (シリカ)	65,000	94.8	70
7アル622 (シリカ)	82,000	95.7	80
7-アル445 (シリカ)	93,000	96.2	120
オキエチル			
7-22140 (シリカ)	77,000	97.0	120
金属不活性剤			
7-222A101024 (シリカ)	34,000	85.7	10
7-アル445-L-1 (シリカ)	91,000	95.6	110

表1.3

サンプル	浮出温度(摺氏)	質量平均分子量
対照物		63,000
乾燥1時間 (1200 ppm H <sub>2</sub> O)	137 145 152 170	44,000 46,000 35,000 30,000
乾燥4時間 (150 ppm H <sub>2</sub> O)	140 140 160 170	53,000 69,000 65,000 66,000

注: 二三の例外はあるけれども、ホスフィット類およびフェノール性酸化防止剤は重合速度を低下させることなく、分子量を増大させることに注目されたい。アミン類の中では、Kaward 445のみが、重合速度を低下せずに安定化をもたらした。金属不活性剤は、Irganox MD1024の場合に認められるように、触媒を不活性化させると思われる。Kaward XL-1は不活性を行わなかつた。

## 実験例8:

## 塗水槽の開設としてのポリマーの溶融安定性

連續式パイロットプラントで調製し、新規したラクチドを3 kg/時の速度で連続式重合パイロットプラントに給送した。触媒は、計量ポンプにより、モル単位で、触媒1袋付ラクチド5000袋の割合で加えた。反応浴は直蒸でガスシールした。反応容器は直列の2つの連続式搅拌タンク反応器(CSTR)より成る。第1の反応容器は容量が1ガロンで、第2の反応容器は容量が5ガロンであった。反応浴は60-80%の液体を充填して、170-180°Cで操作した。ポリマー溶融ポンプが液体をCSTR1からCSTR2に移行させ、さらにCSTR2からダイヤルを経て冷却水槽に移行させた。こうしてできたポリマーストランドをペレタイザーによって水槽から引き取り、ペレットとして貯蔵した。

ペレット化ポリラクチドを乾燥ネットに入れて、乾燥空気を供しながら40°Cで乾燥した。試料は1時間後と4時間後を取り出した。これらの試料は次に約3分間の滞留時間を有する一般Brabender 浮出器に通した。試料は自點カルブリファイサー装置によって水分を分析し、GPC(実験例1の方法)によって分子量を調べた。これらは結果を下記表1.3に示す。

特表平7-504939 (14)

高吸湿中のラクチドポリマー-帆船中の水分の吸湿性および溶融加工時にポリラクチドを適当に乾燥する必要性がこの結果からわかる。

実験例1:

結晶質および非晶質ポリラクチドの分離

2つの文献1、ボリ(L-ラクチド)よりも遅く分離するボリ(D,L-ラクチド)を顯示し、その結果がボリ(L-ラクチド)の結晶性によるとしている。国文書はHakuniからのJ. Polym. Mater. Res., 第5巻、189-181頁(1971年); MakinoからのChem. Pharm. Bull., 第33巻、1195-1201頁(1965年)である。ボリマーの分離に及ぼす結晶化度の影響を測定する実験を行ったが、以下に詳述する。

結晶質ボリラクチド試料(透明、DSCにより結晶化度19%未満)および結晶質ボリラクチド試料(不透明、DSCによる結晶化度約50%)を市販(20℃、透光)において分離された。DSC装置は、肉眼的には、部分的には、部分的に200℃まで加熱するようプログラムされたDowty D 9000コンピュータ支線システム付、TA Instruments Inc. のS 10型示差熱電流計であった。所定時間中の透光が異なり、結晶質試料はボリ(L-ラクチド)が90%以上、非晶質試料はボリ(L-ラクチド)が80%未満で、残りはボリ(D,L-ラクチド)かボリ(メソラクチド)である。各ボリマーの試料を均一化するにかけ、加熱は安定化した燈籠を混合し、約50%の温度を保ちながら、温度変化率を与えることを含む。非晶質の半結晶化30日後完全に分離した。結晶質試料は第一級吸湿、二級吸湿率によって23%分解したのであった。

第2回目のボリマーの別の試料を50℃で化学的水分解させた(生分解過程では加水分解は急速な点であると思われる)。化学的水分解法は、1.00gの0.2Mキスフート酸溶液(pH=7.4)中に、0.1グラムのボリラクチドを入れることであった。試料を1週間浸漬してから過濾し、脱イオン水で洗い、さらに2.5℃で減圧乾燥した。各試料の最初の重量平均分子量は約70,000であった。1週間後、非晶質試料の重量平均分子量をGPC(実験例1の方法)によって求めると、10,000で、結晶質試料の重量平均分子量は45,000であった。この時点では、いずれの試料も新しい重量減少はなかった。

前記結果はいずれも結晶質ボリラクチドの分離が非晶質ボリラクチドの分離よりも確実

であることを示す。

実験例10:

フィルムのモジュラスに及ぼすモノマー濃度の影響

高吸湿ラクチドを除くために、ボリラクチドをクロロホルム溶液からメタノール中に沈殿させた。GPC分析(実験例1の方法)の結果、沈殿したボリマーは0.0%のラクチドを含むことがわかった。

ボリマーをクロロホルムに懸濁して、1.0重量%の溶液をつくり、さらに更にラクチドを加えて5種類の溶液をつくり。溶液がクロロホルム除去後、ボリラクチド中にラクチドを0.0, 0.2, 0.4, 1.0および4.0重量%を含むフィルムを生成するように計算した。これらの溶液をガラス上に溶液を延ばし、ヒュームド内で蒸留下で一夜乾燥してから真空オーブンに移した。フィルムは真空オーブン内に保存して、30℃で72時間乾燥した。真空乾燥フィルムのGPC分析により、ラクチドの濃度は0.0, 0.2, 0.4, 0.7, 0.7および3.7重量%と算出した。

次に、フィルムは、ASTM法D 882を用いてフィルムのモジュラスを測定した。結果結果を表記14に示す。

表14

ラクチド (%)	張力 (psi avg.)	初期重量 (%)	伸長 (%)	模擬強度 (psi)	弾性係数 (psi avg.)	模擬強度 (psi)
0	5490	636	2.13	0.14	716,000	103,000
0.2	6070	123	2.13	0.21	614,000	35,000
0.4	5570	227	2.75	0.27	775,000	44,000
0.7	5590	343	4.04	1.13	765,000	58,000
3.7	5570	458	3.35	1.43	724,000	66,000

実験例11:

水溶性高吸湿性ポリラクチドの合成

80%のラクチドと20%のD,L-ラクチドまたはメソラクチドからつくったボリ

ラクチドの各試料を粉砕して、2.0メッシュのスクリーンを通過させた。各試料は乾燥し、純度で検査してから2.4℃および相対湿度50%に保った恒温室内に移した。水分の吸収速度は重量測定により求め、過剰結果はカールフィッシャー水分分析法で確認した。水分吸収速度を表記15に示す。

表15

時間 (分)	PPM重量ゲイン	
	L/D,Lボリマー	L/メソボリマー
10	600	1000
30	1100	1500
50	1500	1800
120	1600	2100
870	2100	2600
過剰(ホルマリト)	3000	2600

実験例12:

結晶性の測定法

相対安定性を測定する標準試験法は次の通りである。

ボリマーの少量試料(200グラム以下)を粉砕またはペレット化し、減圧下(約10 cmHg)で120℃以下の温度で18時間保持して測定する。この時点で残ラクチド含量が1重量%以下でなければならない。試験の各一部(1-5グラム)を、次に1.6mlの試料バイアルに入れ、蓋を閉じて、180℃の油浴中に置く。試料を15分および1時間の時点を取り出して、GPCまたは他の測定法によってラクチド含量を分析する。バイアルの冷たい部分に着まると思われるラクチドは生成物の積重被覆および試験に必要な割合である。

相対安定化させたボリラクチドは、15分の試料中には2%未満のラクチドを示し、より好ましくは、1時間の試料中には2%未満のラクチドを示す。もっとも相対安定化させたボリラクチドは、15分および1時間のどのいずれも1%未満、好ましくは0.5%未満のラクチドを有する。相対安定化ボリラクチドは180℃で3.6重量%のラクチド半

含有量に達するかもしれません。またはボリマー-熱処理からラクチドが揮散されて、バイアルの冷たい上部部に集まるので、さらに多量になるかもしれません。

実験例13:

水溶性ラクチド

乾燥したボリラクチドのペレットを二段恒温室内で処理して、脱脂し、さらに0.5重量%の水溶性(ジテルビット)P)を有する一部分を調整した。脱脂を出るストランドを水槽で冷却し、細断してペレットにした。粒状および粗粒状のサンプルを、次に冷凍することなくカールフィッシャー法により含水量を調べた。对照試料は1700ppmの水分を含み、乾燥試料の水分は450ppmであった。次に对照試料を恒温室恒温40℃で乾燥して、含水量を306ppmに低下させた。真空乾燥した对照試料の水分は700ppmであった。

乾燥したままの供試試料および乾燥した对照試料を、次に、恒温時間が3時間の1/2(一輪転装置(Refrigerator)内で、180℃で処理した。乾燥供試料の数平均分子量は、水分が306ppmの試料の場合には初期値44,000から最終値33,000に低下し、水分が700ppmの試料の場合には28,000に低下した。乾燥供試料の数平均分子量は初期値40,000から最終値33,000に低下した。

このサンプルは水溶性をいかにボリマーの水分吸収を防いで、完全乾燥した供試試料と同様の安定性を有したかを示す。水溶性を削除した場合と組み合わせると、どちらにすぐれた安定性を示すことが期待される。

実験例14:

粘度測定の最適化

3種類の水溶性(II)ビス(2-エチルヘキサノエート)粘度を用いて、80%L-ラクチドと20%D,L-ラクチドとの混合物を混合させた。モノマー/粘度のモル比が1000:1, 3000:1および20,000:1のバッチを調製した。混合時間は、温度に長くなり、そのため粘度が分離を生じることなく高吸湿率が得られるよう調節した。反応時間はそれぞれ1, 2および20時間であった。最高温度は180℃であった。ボリマーは粗大粉末に粉碎して、125℃、10kgfにおいて一輪転装置した。次に各バッチを再粉碎して、それぞれ1グラム分を16ml容量のシラン処理したバイアル中に入れ

特許平7-504939 (15)

た。バイアルは密封して180℃の浴槽中に置いた。次に種々の時間にバイアルを取り出して、クロモクロロホルムに溶解後GPC分析を行った。分子量およびラクチド含量を下記表16に示す。

表16

サンプル	時間	数平均分子量	重量平均分子量	ラクチド量(%)
1000:1	0	39,000	81,200	0.8
	5	28,100	57,300	2.4
	15	25,800	49,700	2.8
	30	23,100	43,800	3.7
	60	22,800	43,200	3.6
3000:1	0	53,100	113,600	0.6
	5	39,000	78,400	0.4
	15	33,300	55,600	1.9
	30	39,000	60,600	2.7
	60	38,200	63,200	2.6
20000:1	0	89,200	184,000	0.0
	5	83,200	165,100	0.0
	15	64,300	134,600	0.1
	30	51,100	119,600	0.0
	60	49,500	111,000	0.0

上記結果から、重合処理で用いる射線量を最適にする利点がわかる。ラクチドの再構成のみならず分子量保持の利点が少ない射線量(モノマー/射線比)から実現されることに注目すべきである。

射線量は、射線使用の上限として1000:1に制限すべきであり、3000:1の方がさらに好ましく、幾分すぐれた安定性を示すと考えられる。20000:1のようさらには高い量が求めですぐれた安定性を示す。この點を越えると、重合速度があまりに遅くなってしまって実用的ではなくなると思われる。

実施例15

4.射線によるポリラクチドからのスチレンの除去

4.5グラムのL-ラクチドと1.37グラムのD,L-ラクチドとを、78ミリグラムの過酸化水素とともに200mlの丸底フラスコに充填した。これを乾燥室でガスシールして、温度調節しながら浴槽中で180℃に加熱した。スズ(II)ビス(2-エチルヘキサノニート)の形をした触媒を、溶解したラクチドの射線温度になった後、0.47g/1 THF溶液として0.2mlを注入した。混合物を1分間搅拌してから、混合性を90%のシリカ担持ガラスパイアル中にピペットで入れて、さらに封をして、180℃の浴槽中に7.5分間留めた。バイアルを冷却し、クロロホルムに溶解して、1.0%溶液とする。ポリマーは3.8%の射線モノマーを含有し、GPC測定(実施例1の方法)により求めると数平均分子量が170,000であった。

1リットルのガラス混合フラスコに500mlのメタノールを入れた。混合フラスコを中で回転し、ポリマーのクロロホルム溶液50mlを8分間かけて注入した。混合のさらに1分間に、混合物を通過し、次いで1.0mlのメタノールで洗い、一切放流水を除いた。ポリマーは絶縁マットより成った。ポリマーは0.3%の射線モノマーを含有し、数平均分子量が65,800であった。

乾燥したポリマー中のスチレン含量は、乾燥したままのポリマーの4.66ppmという計算値に対して3.37ppm(重量)であった。この結果は、実施例14に開示したように、すぐれた安定性という利点を有しながら、射線加工法によってラクチドポリマー中の残留射線量を低減させる可能性を示すものである。

実施例16:

射線加工法と分子量との関係

メルトフローインデックス(M1)は、ASTM D-1238により規定され、加工用法に対する典型的な粘度の尺度としてしばしば用いられている。高メルトフローインデックスは低粘度に相当する。メルトフローインデックスの希望値は、典型的な押出操作の場合には0.1から0.15にあたり、フィルム押出または紙コーディングの場合には1.0から2.0にあたり、射出成形の場合には1から1.0にあたり。

本出版人らは毛細管粘度計測法に基づいて、メルトフローインデックスを測定および

分子量の測定として算定し、その結果を下記表17に示す。

表17

数平均分子量	重量平均分子量	溶融粘度(計算)		
		150 ℃	175 ℃	200 ℃
50,000	100,000	75	1600	36000
75,000	150,000	18	400	9000
100,000	200,000	6	140	3000
150,000	300,000	1.5	34	800
200,000	400,000	1.6	12	300
250,000	500,000	0.3	5	120
300,000	600,000	0.1	3	70

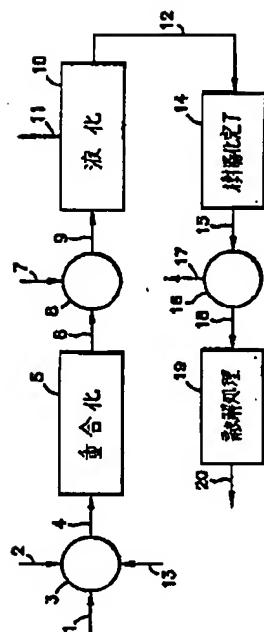
温度上昇につれて、ラクチドの再構成のみならず分子量低下が強くなるので、ポリラクチドの射線加工は望ましくない。射線に対する影響の詳細は、たとえば参考資料としてこの専門書に収載しているJoshiharaらの「Polymer」第2.9巻、2229-2234ページ(1988年)に示されています。射線照射時に射線に述べられている。詳しく述べる限り射線はポリマーの安定性および加工品質によって異なる。

上の表から、150℃で加工されるかもしれない射線化ポリマーの場合には、数平均分子量が100,000の上限が1.0に近い(射出成形に適用されるかもしれない)メルトフローインデックスを得るのに適当と思われることがわかる。分解またはラクチドの再構成なしに、175℃で加工できると思われる若干安定化させたポリマーの場合には、500,000の重量平均分子量とともに、数平均分子量は最高250,000であるかもしれない。200℃以上で加工できると思われるもっとも安定化したポリマーの場合には、分子量はラクチドの純度によってのみ規定される。低メルトフローインデックスで操作可能な射線化ポリマーに対して大きな射線量を有する。

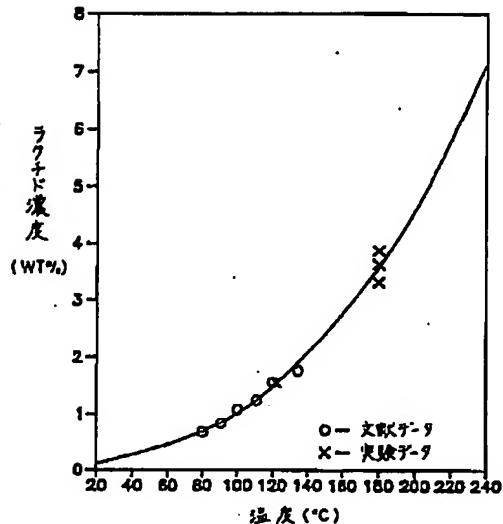
これらの加工度が射出成形の場合の近似度であること、および射出成形、ラクチドを効果的に除去するために、しばしば高温で行われることに留意すべきである。

しかしながら、この見解の数々の特徴および利点を、この見解の射線物質および射線の

組とともに、射線の技術中に示したとはい、開示されたためのものにすぎず、当付フレーム中に表現される用語の広範な一般的意味によって示される十分な範囲まで、この見解の広範な原理に入るに當るにわたる。とくに形状、大きさおよび商品の構成、または工場の配管等もしくは射線装置に関する変更が可能であることを理解すべきである。



୧



**FIG. 2**

手 続 條 例

平成 6年12月16日

特許庁長官殿

1. 事件の表示  
特願平6-609820号  
PCT/US93/09330

2. 発明の名称  
高融安定性ラクチドポリマー組成物およびその製造方法

3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
カーギル、インコーポレイテッド

4. 代理人  
〒102  
東京都千代田区麹町5丁目7番地  
紀尾井町TBRビル 507号室  
(7642)弁理士 大尾 康徳  
TEL 03(5276)3241  
FAX 03(5276)3242

特許出願人  
大尾  
康徳  
弁理士

同 所  
(9390)弁理士 松本 郁一

5. 手続補正命令書の日付  
平成6年11月29日 (免送)

6. 補正の対象  
特許法184条の5第1項の規定による審査の明細書の訳文

7. 補正の内容  
明細書の訳文の第13頁から第30頁の序書  
(内容に変更なし)

CLASSIFICATION OF PRIORITY PATENTS		International Application No. PCT/GB 93/05330
IPC 8 C04B 1/00 C04B 7/04 C04B 9/00		
A. INVENTION INVOLVING SUBJECT MATTER PCT/GB 93/05330		
B. RELATED DOCUMENTS		
C. DOCUMENTS CITED AS PRIOR ART IN THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
D. DOCUMENTS NOTED AS BEING RELEVANT		
Category	Character of document, title, author(s), where appropriate, of the relevant passage	Reference to Main Part
Z	US-A-2 826 646 (IGIVIN ET AL.) 18 October 1958 See table 3 and claims 1-4	1-4
Z	DATABASE VPI Corporate Publications Ltd., London, GB; 4 JP 9,43 003 616 (DAICEL LTD) 2 April 1984 and abstract	1-4
Z	DATABASE VPI Corporate Publications Ltd., London, GB; 4 JP 9,43 003 617 (DAICEL LTD) 3 February 1984 and abstract	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Prior art documents are found in the continuation of Main Part. <input checked="" type="checkbox"/> Prior art documents are included in Main Part.		
* Further explanation of prior documents: "A" denotes evidence which provides some of the information which is considered to be particularly important or which is otherwise strong. "B" denotes evidence which provides some of the information which is considered to be important or which is otherwise strong. "C" denotes evidence which provides some of the information which is considered to be weak or which is otherwise weak. "D" denotes evidence which provides some of the information which is considered to be very weak or which is otherwise very weak. "E" denotes evidence which provides some of the information which is considered to be irrelevant or which is otherwise irrelevant.		
Date of the first acceptance of the international filing		Date of acceptance by the International Search Report
25 January 1994		10.02.94
Prior and posterior actions of the ISA		Document ref.
International Preliminary Examining Authority (IPEA) 10.02.94 PCT/GB 93/05330 P.O. Box 1000, London SW1Y 4DS, U.K. Tel. 0171 920 1000 Fax. 0171 920 1001		Stamps, T

国際検索報告		Search Application No. PCT/US 93/09340
Document Considered Relevant Category: Other documents, and references, were prepared at the same time.		Relevant to which inv.
<p>X DATABASE UPI Downd Publications Ltd., London, GB; 14-1989-03 OCT 949 (DAICEL LTD) 2 February 1989 see abstract</p> <p>CH-A-141 912 (SHEIN INTERNATIONAL RESEARCH INCORPORATED) 20 August 1989 see page 1, line 49 - line 55 see classes 1-7, 12, 14</p>		3-8, 13
Form PCT/ARRPO International Search Report (Part A)		

国際検索報告		Search Application No. PCT/US 93/09340
Patent documents cited in search report		Publication date
<p>US-A-5252646 GB-A-1161832</p>		Patent Authority Number Publication date NOKE DE-A- 519842 15-11-87 CH-A- 491162 11-05-70 DE-A- 1522177 03-03-72 FR-A- 1522166 GB-B- 1167290 15-10-89 NL-A- 8607189 07-11-87
Form PCT/ARRPO International Search Report (Part A)		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>\*</sup> 譲別記号 庁内整理番号 F I  
 C 08 K 3/30  
 3/34 K J S 7242-4J  
 5/13 K J W 7242-4J  
 5/15  
 5/29 K J Y 7242-4J  
 5/51  
 5/54 K K E 7242-4J

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG  
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN  
, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY  
, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H  
U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG  
, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO  
, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN

(72) 発明者 ホール, エリック スタンレー  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55428 ク  
リストル, フロリダ アベニュー ノー  
ス 4231

(72) 発明者 コン, ロビン スー エイケン  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55405 ミ  
ネアポリス, ニュートン アベニューサウ  
ス 2308

(72) 発明者 ライアン, クリストファー エム.  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55327 デ  
イトン, 125ティーエイテ アベニュー  
ノース 16251

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第3区分

【発行日】平成13年3月13日(2001.3.13)

【公表番号】特表平7-504939

【公表日】平成7年6月1日(1995.6.1)

【年通号数】

【出願番号】特願平6-509320

【国際特許分類第7版】

C08L 67/04 KKD

C08G 63/08 NLT

C08K 3/16 KJQ

3/22 KJR

3/26

3/30

3/34 KJS

5/13 KJW

5/15

5/29 KJY

5/51

5/54 KKE

【F I】

C08L 67/04 KKD

C08G 63/08 NLT

C08K 3/16 KJQ

3/22 KJR

3/26

3/30

3/34 KJS

5/13 KJW

5/15

5/29 KJY

5/51

5/54 KKE

特表平7-504939

手 続 極 正 書

特許庁長官様

平成12年10月2日

1. 事件の表示  
特願平6-509330号

2. 極正をする者  
カーボル、インコーポレイテッド

3. 代理人  
〒102-0094  
東京都千代田区紀尾井町3番8号  
新和紀尾井町パークビル 7F  
TEL 03(5276)3241(代表)  
FAX 03(5276)3242(代表)  
(7642) 分便士 大阪 廣志

4. 極正の対象  
請求の範囲

5. 極正の内容  
記述の通り

特願平6-509320号

請求の範囲の極正

1. 前記記述はラクチドポリマー組成物であって、  
(a) ポリラクチド混合物と、  
(b) 前記ポリラクチド混合物のガラス化温度以上の温度で、前記ポリラクチド混合物のガラス化温度以上の温度で、前記ポリラクチド混合物のガラス化温度以上の温度で、前記ポリラクチド混合物を有するため有効な量の交換剤と、  
を有することを特徴とする。

2. 前記項1に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
(a) 少なくとも10,000の数平均分子量を有する前記ポリラクチド混合物であって、実質的に2重結合末端のラクチドの残基モノマー換度を有する前記ポリラクチド混合物と、  
(b) 180°Cで15分間浴液中に前記ポリラクチド混合物の低化したサンプルが2重結合末端のラクチドを有するようラクチドの生成を十分に抑制するのに有効な量のポリラクチド原形に対する前記交換剤と、  
を有することを特徴とする。

3. 前記項2に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
(a) 前記ポリラクチド混合物が、  
(i) 5重量%～50重量%のメソラクチドと、  
(ii) 有効量の二ーウクチドと、  
を有するラクチド混合物の反応生成物を有することを特徴とする。

4. 請求項2に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
(a) 前記交換剤は、酸化防止剤、脱水剤、及びこれらの混合物本質的に有

する所から選択されることを特徴とする。

5. 前記項2に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
(a) 前記ポリラクチドが、実質的に15,000～実質的に150,000の数平均分子量を有するポリラクチド連鎖を有することを特徴とする。

6. 前記項2に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
(a) 前記ポリラクチドの混合物が多數のポリラクチドポリマー結合を有し、  
前記多數が実質的に10,000～実質的に300,000の数平均分子量を有してい  
て、  
(b) 前記混合物が1000 ppm以下の水を有し、  
(c) 前記支定法が浴液工程の間に前記多數のポリラクチドポリマー浴液の有  
無を感知せらるたに十分な量で存在し、その結果、180°Cで大気圧下において  
最初の1時間で低化したサンプルからのラクチドの生成が既存物の実質的  
に約2重量%未満であることを特徴とする。

7. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記多數のポリラクチドポリマー群が、実質的に5重量%～実質的に50重  
量%のメソラクチドと、実質的に5重量%以下の一ーウクチドと、を有する  
ラクチド混合物を含むした反応生成物であることを特徴とする。

8. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記多數のポリラクチドポリマー群が実質的に15,000～実質的に150,  
000の数平均分子量を有することを特徴とする。

9. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、

前記する前記ラクチド濃度は、実質的に0.5重量%未満であることを特徴と  
する。

10. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記支定法は、酸化防止剤であることを特徴とする。

11. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記酸化防止剤は、アクリル酸合物であることを特徴とする。

12. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記酸化防止剤は、アクリルフェノール又はフェノール化合物であることを特徴  
とする。

13. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記酸化防止剤が、アクリルトリアルキル、混合されたアクリルアルキル/  
アリール、アクリルアルキルアリール、アクリル立体末端アリール、アクリ  
ル酸ジカルボン酸ナイト、アクリオニンヒドロキシフェニル、ヒドロキシベンジル、  
アレキドインビスフェノール、アルキルフェノール、芳香族アミン、チオエ  
テル、立体支錐アミン、ヒドロキノン及びこれらの混合物を有する所から選択  
されることを特徴とする。

14. 前記項6に記載の浴液安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
前記支定法が、カルボシミド、脱水剤、アシルクライド、イリシアネー  
ト、アルコキシシラン及びこれらの混合物を有する所から選択される脱水剤を  
有することを特徴とする。

特表平7-504939

16. 試験第6に記載の溶融安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
耐風安定用ガ、クリー、アルミナ、シリカゲル、ゼオライト、活性カルシウム、  
炭酸カルシウム、硫酸ナトリウム、氷酸水素塩及びこれらの混合物を有する形  
から選択される試薬を含むことを特徴とする。

17. 試験項目に記載の溶融安定性クリチドポリマー組成物であって、  
約3000:1より大きいモノマー充填度のモル比で強度を有することを特  
徴とする。

18. 溶融安定性ラクチドポリマー組成物の製造方法であって、  
ポリラクチド配合物と、前記ポリラクチド配合物のガラス転移温度以上の  
温度で、縮合反応を促進するために有効な量の安定剤とを混合する混合工程  
を有することを特徴とする。

19. 試験項17に記載の製造方法であって、  
(a) レーラクチドを有する前記ポリラクチド混合物を供給する供給手段と、  
(b) 前記ラクチド配合物を混合してポリラクチドを生成する生成手段と、  
(c) 180℃、大気圧下において15分間で液化したサンプルからラクチ  
ドの発生が適度的の実質的に2重量%未満となるように、溶融工程中のポリラ  
クチドの生成率を減少させるに十分な量の安定剤を添加する添加工程と、  
(d) 前記ポリラクチドを液化して、未反応モノマー及び残留水の圧力を減少  
させら液化工程と、  
を更に有することを特徴とする。

20. 試験項18に記載の製造方法であって、  
少なくとも160℃の温度で前記混合を行うことを特徴とする。

21. 前記ラクチド混合物の場合について、前記昇温用を添加する附加工程を更に有  
することを特徴とする。

22. 試験項18に記載の製造方法であって、  
少なくとも160℃の温度で前記混合を行うことを特徴とする。

23. 前記項18に記載の製造方法であって、  
生成した前記ポリラクチドが実質的に10,000～実質的に200,000  
の度平均分子量を有するように十分な量の分子量調節剤を添加する工程を有す  
ることを特徴とする。

24. 試験項18に記載の製造方法であって、  
前記液化工程は、未反応ラクチドの濃度をポリラクチドの実質的に2度以上未  
だ減少せし、さらに、本の濃度をポリラクチドの実質的に1000ppm未満  
にまでさせし減少工程を有することを特徴とする。

25. 前記項1に記載の溶融安定性ラクチドポリマー組成物であって、  
(c) ポリラクチドポリマー過量を形成するためにラクチド混合に対して過量  
作用を示す阻離手段と、  
(d) 前記ポリラクチドポリマー組の過度的な縮合を抑制するために十分な  
量の活性不活性化剤と、  
を更に有し、前記活性不活性化剤は單体中に溶融安定性ラクチドポリマー組に物中に  
混合されることを特徴とする。